Quels sont les facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement par liraglutide (analogue GLP-1) dans le diabète de type 2 ?

Pierre Gérard

▶ **To cite this version:**

Pierre Gérard. Quels sont les facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement par liraglutide (analogue GLP-1) dans le diabète de type 2 ?. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01074893

HAL Id: dumas-01074893

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074893

Submitted on 15 Oct 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.

UNIVERSITÉ BORDEAUX 2 – Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES Année 2014

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Thèse n° 83
Présentée et soutenue publiquement le 5 septembre 2014
Par M. GERARD Pierre
Né le 3 mars 1986 à Bayonne

TITRE : Quels sont les facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement par liraglutide (analogue GLP-1) dans le diabète de type 2 ?

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur MAIZA Jean-Christophe

JURY

Président : Monsieur le Professeur RIGALLEAU Vincent

Rapporteur : Monsieur le Professeur GAY Bernard

Membres : Madame le Docteur RIQUEL Line, maître de conférences associés
Monsieur le Docteur MAIZA Jean-Christophe
Monsieur le Docteur SCHNEEBELI Stéphane

Remerciements

A Monsieur le Professeur RIGALLEAU Vincent,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et de l'attention que vous avez portée à ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur GAY Bernard,

J'ai été sensible à l'attention que vous avez portée à mon travail et aux conseils pertinents que vous m'avez prodigué pour sa réalisation. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse.
Soyez assuré de mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Docteur MAIZA Jean-Christophe,

Merci d'avoir dirigé cette thèse et merci du temps et de l'énergie que tu y as consacré. Travailler avec toi fut un réel plaisir autant par tes connaissances médicales que ton écoute, ta disponibilité et ta gentillesse.
Je te prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame le Docteur RIQUEL Line,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Et vous suis reconnaissant pour le travail que vous réalisez quotidiennement pour l'essor de la spécialité de médecine générale.
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SHNEEBELI Stéphane,

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé. Vous avez œuvré pour que tout se déroule pour le mieux.
Je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur ROLLOT olivier,

Pour la réalisation de la partie statistique de ce travail.

A ma famille, **mes parents et mon frère,**

Pour leur soutien moral, affectif et matériel en toutes circonstances. Merci de m'avoir accompagné et de m'avoir inculqué les valeurs humaines tout au long de ces années … J'en suis là aujourd'hui grâce à vous.

A Bérénice,

Merci d'être celle que tu es et du bonheur que tu m'apportes quotidiennement.

A tous mes amis,

D'enfance que je ne peux tous citer, vivement qu'on se retrouve ….. A mes amis qui ont partagé ces 10 années d'études : Etienne, Bastou, Safia, J-b, Leire, Pierre, Pauline, Carole…. et tout particulièrement Xabi et Pablo, pour toutes ces heures de révisions passées ensemble et surtout aux moments de détente qui ont suivi …. A tous ceux de la Réunion.

A l'ensemble de mes professeurs et de mes chefs de clinique et des médecins,

Pour leur enseignement et leur formation. Ce fut toujours agréable d'apprendre à leurs côtés.

Aux équipes médicales et paramédicales de mes anciens lieux de travail,

Qui m'ont appris tant de choses: Urgences G.H.S.R. ; Diabétologie, G.H.S.R. ; Cardiologie St Paul ; Pédiatrie St Denis ; EPSMR St Paul.

A Monsieur le Dr AZOLLIN Marc et Madame le Dr FROTTIER Dominique,

Qui par leur formation, leur gentillesse et leur relation avec les malades ont confirmé mon intérêt pour le métier de médecin généraliste.

A l'ensemble des patients, quels qu'ils soient et particulièrement à ceux qui sont partis en me laissant des leçons de vie.

Quels sont les facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement par liraglutide (analogue GLP-1) dans le diabète de type 2 ?

Etude prospective bicentrique réalisée à partir de 94 diabétiques de type 2, de novembre 2011 à juin 2013, sur l'île de la Réunion.

SOMMAIRE

I / INTRODUCTION P8

II/GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 2. P9

II.1.Définitions P9
- II.1.1 Critères diagnostiques

II.2.Physiopathologie P10
- II.2.1 L'insulinorésistance
- II.2.2 Anomalie d'insulinosécretion
- II.2.3 Glucotoxicité et lipotoxicité : un cercle vicieux
- II.2.4 Facteurs génétiques

II.3.Epidémiologie P14
- II.3.1 Quelques chiffres et définitions
- II.3.2 A la Réunion

II.4.Particularités du diabète à la Réunion P15
- II.4.1 Un peu d'histoire et géographie
- II.4.2 Les particularités du diabète à la Réunion
- II.4.3 Facteurs de risques et déterminants

II.5.Les différents traitements du diabète de type 2 P19
- II.5.1 Mesures hygiéno-diététiques
  - II.5.1.1 L'exercice physique
  - II.5.1.2 L'alimentation
- II.5.2 Les antidiabétiques oraux
  - II.5.2.1 Les insulinosensibilateurs
    - II.5.2.1.1 Les biguanides
  - II.5.2.2 Les insulino-sécréteurs
    - II.5.2.2.1 Sulfamides
    - II.5.2.2.2 Glinides
  - II.5.2.3 Inhibiteur α-glucosidase
- II.5.3 Récemment, les inhibiteurs de la DDP-4 et analogues GLP-1
  - II.5.3.1 Les inhibiteurs de le DDP-4(gliptines)
  - II.5.3.2 Les analogues du GLP-1

II.6.Recommandations actuelles sur la stratégie médicamenteuse. P25
- II.6.1Recommandations HAS de janvier 2013
- II.6.2 Place des analogues du GLP-1
- II.6.3 Indications selon l'ADA/EASD

II.7 Mesures de l'insulino-résistance et de l'insulino-sécrétion P29
- II.7.1 L'insulino-résistance
- II.7.2 L'insulino-sécrétion

II.8. Les analogues du GLP-1 **P32**
II.8.1 Molécules
II.8.2 Mécanisme d'action
II.8.3 Indications
II.8.4 Contre-indications
II.8.5 Effets indésirables principaux
II.8.6 Précautions d'emploi
II.8.7 Populations particulières

II.9 Etat des connaissances sur le liraglutide (victoza®) **P35**
II.9.1 Efficacité
II.9.2 Intérêt

III MATERIEL ET METHODES **P39**

II.1.L'objectif de l'étude
II.2.La population concernée
II.3.Qu'a-t-on cherché à évaluer ?
II.4.Déroulement de l'étude
II.5.Mesures des différents paramètres
II.6.Analyse statistique

IV RESULTATS **P42**

IV.1 Caractéristiques de la population étudiée
IV.2 Quels sont les facteurs prédictifs d'efficacité ?
IV.2.1 Corrélation entre insulinosécretion et efficacité.
IV.2.2 L'insulinorésistance et les autres variables analysées sont –elles prédictives d'efficacité ?
IV.3 Tolérance du traitement

V DISCUSSION **P49**

V.1 Facteurs prédictifs retrouvés dans la littérature.
V.2 Concordances des résultats avec les autres études.
V.3 Limites de l'étude.
V.4 Performances des résultats et application pratique.

VI CONCLUSION **P55**

VII BIBLIOGRAPHIE **P56**

VIII ANNEXES **P60**

Liste des abréviations

ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétiques Oraux
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de la Santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CT	Cholestérol total
DAAF	Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt de la Réunion
DS	Dérivation standard
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	Agence européenne du medicament
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Indice de Masse Corporelle
GLP-1	Gucagon-like peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	High density lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HOMA	Homeostasis model assessment
HOMA –IR	Homeostasis model assessment insulin resistance
HTA	Hypertension artérielle
LEAD	Liraglutide Effects and Actions in Diabetes
LDL	Low density lipoprotein
M	Mois
NICE	National institute for health and clinical excellence
OMS	Organisation Mondiale de le Santé
ROC	Receiver-operating characteristic curve
SFD	Société francophone du diabète
TG	Triglycérides
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

I / INTRODUCTION

Le diabète est une véritable pandémie à travers le monde où plus de 347 millions de personnes sont diabétiques.
Le diabète de type 2 est caractérisé par une insulinorésistance, due principalement à l'obésité, et un déficit de sécrétion d'insuline en résulte lorsque le pancréas s'épuise.

Sur l'ile de la Réunion, le taux de prévalence du diabète traité est le plus élevé de France. Il était en 2009 estimé à 8.8% contre 4.4% sur le territoire de la métropole. Sa prévalence ne cesse d'augmenter compte tenu de l'occidentalisation des modes de vie (régime alimentaire gras et sucré, obésité, sédentarité) et du vieillissement de la population. Ce constat renforce la nécessité de la prévention et de la prise en charge de cette pathologie.

Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques (régime, activité physique) qui peuvent être associées à des médicaments antidiabétiques oraux ou à l'insuline, ainsi qu'à de nouvelles thérapeutiques, agissant sur la voie des incrétines dont fait partie le liraglutide (Victoza®) appartenant à la classe des analogues du GLP-1.

Le traitement par les analogues du GLP-1 est devenu ces dernières années un traitement majeur du diabète de type 2. Son indication en 3e ligne, notamment chez les sujets atteints d'obésité (dont le nombre est en expansion considérable) a été acté par les sociétés savantes .Cela peut laisser penser que son utilisation sera croissante.

La réponse thérapeutique aux analogues du GLP-1 est variable d'un patient à l'autre, ce qui a amené à établir le concept de patients « répondeurs » et « non répondeurs ».

Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'étude de facteurs prédictifs d'efficacité du traitement par les analogues du GLP-1 et il n'est pas établi s'il y a une corrélation entre les marqueurs de l'insulino-sécrétion, d'insulinorésistance et la réponse thérapeutique.

Préciser ces facteurs prédictifs d'efficacité du traitement permettrait de mieux cibler le type de patient à qui proposer le traitement et ainsi éviter une inefficacité thérapeutique et un coût inutile.

II/GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 2.

Plus de 347 millions de personnes sont diabétiques dans le monde et cela tend à s'aggraver avec des chiffres prévisionnels alarmants [1].
C'est une véritable épidémie mondiale émergente imputable aux augmentations rapides enregistrées dans la fréquence du surpoids, de l'obésité et de la sédentarité.

Le diabète de type 2 représente 90 % des diabètes.

II.1.Définitions

Le diabète est une maladie chronique ; multifactoriel, il est en partie la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique.

II.1.1 Critères diagnostiques

- Selon l'OMS et leur recommandations de 2006, le diabète est définit par [2] :

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l retrouvée à 2 reprises
Ou
Une glycémie supérieure ou égale à 2g/l lors d'une HGPO avec 75g de sucre.

(La valeur de 1,26g /l représente le seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique notamment la rétinopathie.)

- En janvier 2013, selon les recommandations HAS, le diabète de type 2 est également définit par [3] :

La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;

Actuellement en France, l'HbAlc n'est pas un critère diagnostique de diabète sucré.

L'ADA (American Diabetes Association) propose un critère supplémentaire qui est une HbA1C ≥ 6.5 % si le prélèvement a été effectué dans un laboratoire agréé [4]. Ce critère a été également pris en compte par l'International Diabetes Federation (IDF), et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) dès 2009.

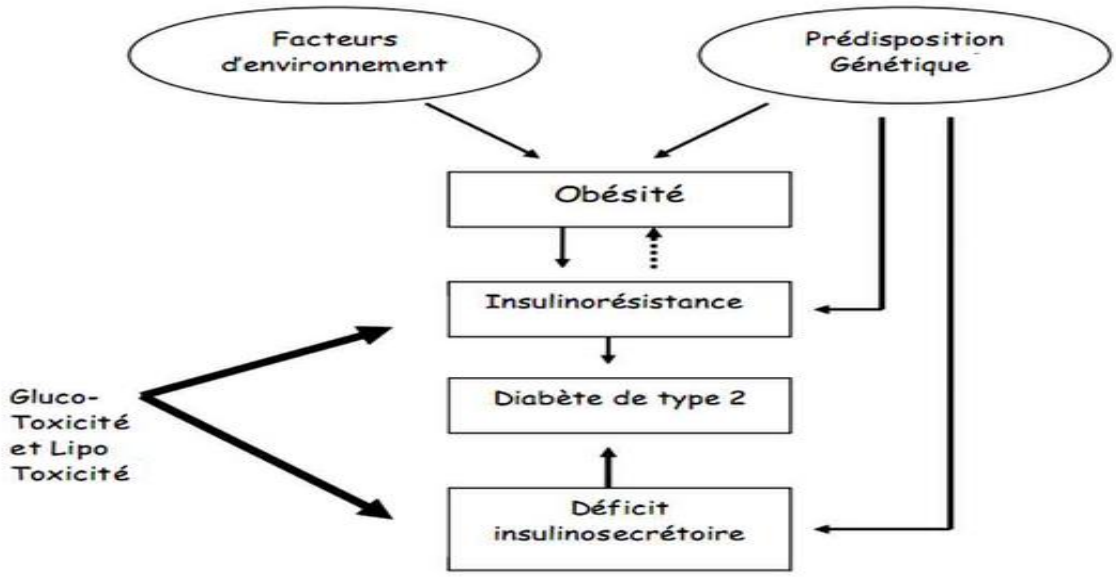
II.2.Physiopathologie

Le mécanisme du diabète de type 2 est représenté en premier lieu par **l'insulino-résistance** qui est, en grande partie, la conséquence d'une surcharge pondérale. Cependant des **anomalies d'insulino-sécretion** sont également requises car l'insulino-résistance seule n'explique pas la pathologie.

Le traitement de première intention repose sur les insulinosensibilisateurs (metformine) puis, au cours de l'évolution du diabète de type 2, la sécrétion pancréatique de l'insuline finit par s'épuiser, ce qui nécessite la prescription de médicaments destinés à le stimuler puis l'insulinothérapie en dernier recours

La physiopathologie du diabète de type 2 est représentée dans la figure 1.

Fig. 1. Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (90 % des cas).



D'après ©Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

Cette figure montre la multifactorialité de cette pathologie, qui est le résultat de l'insulino-résistance (due à l'obésité et favorisée par des prédispositions génétiques) mais aussi d'anomalie d'insulino-sécrétion. La glucotoxicité et la lipotoxicité engendrées entretiennent le mécanisme.

II.2.1 L'insulinorésistance

C'est l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles par la diminution de l'action de l'insuline. Favorisée par l'obésité androïde, l'âge, la sédentarité et des prédispositions génétiques.

Ses causes sont les suivantes :

– non modifiables : la génétique
– modifiables : la sédentarité ⇒ activité physique
l'excès pondéral ⇒ alimentation équilibrée et adaptée au poids.

Les conséquences de l'insulinorésistance sont un risque vasculaire accru du fait du diabète et des autres anomalies du syndrome métabolique souvent associées : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, etc…

Voici de façon simplifiée, les principales anomalies touchant les différentes étapes cellulaires du mode d'action de l'insuline qui expliquerait l'insulinorésistance [5].

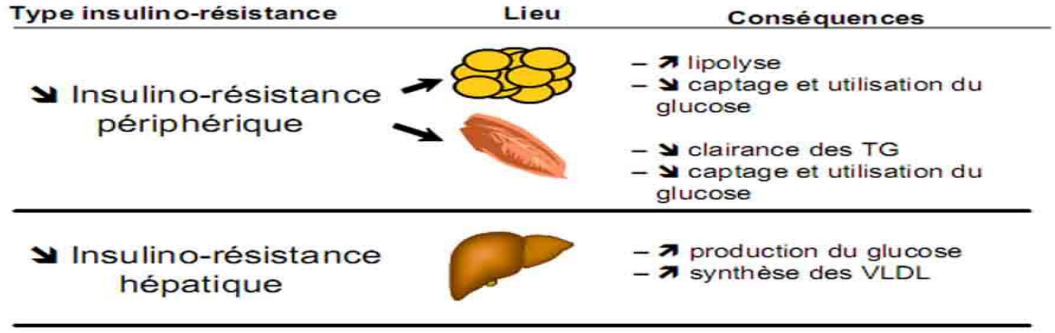
Récepteur de l'insuline
Diminution du nombre de récepteurs (tissu adipeux)
Diminution de l'activité tyrosine kinase des récepteurs (muscle et tissu adipeux)

Transport du glucose
Diminution du nombre de transporteurs du glucose (GLUT4) (tissu adipeux)
Défaut de translocation de GLUT4 vers la membrane plasmique? (muscle et tissu adipeux)

Oxydation du glucose
Diminution de l'activité pyruvate déshydrogénase mitochondriale (muscle)

Stockage du glucose
Diminution de l'activité glycogène synthase (muscle)

L'insulinorésistance s'exprime à 2 niveaux : hépatique et périphérique (muscles et adipocytes)



D'après TAN M.H. Int J Clin Prac; 2000, suppl 113: 5

Mais la diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, un déficit de l'insulinosécrétion est nécessaire : Tel est le cas de la majorité des sujets obèses.

II.2.2 Anomalie d'insulinosécretion

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabète. Elles apparaissent tôt dans l'histoire du diabète de type 2, dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose [6].

L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant.

Elles se déclinent selon 5 rubriques : anomalies de la pulsatilité, anomalies de la cinétique, anomalies qualitatives, anomalies quantitatives, anomalies évolutives.

Une dernière caractéristique de l'insulinosécrétion du diabète de type 2 est sa réduction progressive avec le temps, et son tarissement programmé. Des études longitudinales ont montré une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité resterait stable.

II.2.3 Glucotoxicité et lipotoxicité : un cercle vicieux

Le concept est le suivant : une fois que les premiers symptômes du diabète sont établis, impliquant probablement des facteurs génétiques et environnementaux, l'hyperglycémie ainsi que l'hyperlipidémie qui s'en suit exercent des effets néfastes ou toxiques sur les cellules β. Cela contribue à réduire les capacités d'insulinosécrétion et à diminuer l'action cellulaire de l'insuline sur le métabolisme du glucose, réalisant alors un véritable cercle vicieux.

La Glucotoxicité :

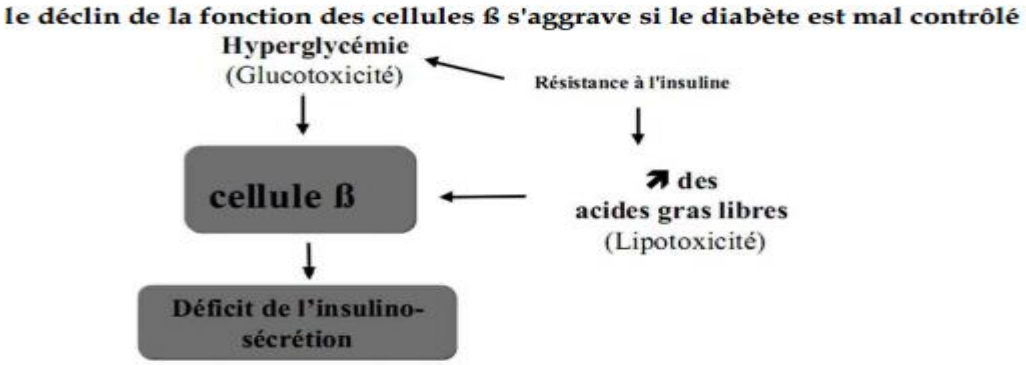
L'hyperglycémie générée aggrave le déficit de l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulinorésistance, par diverses mécanismes (stress oxydatif, la glycation de protéine) ainsi que par un effet délétère sur les cellules bêta [7].

.

Des études démontrent notamment que l'exposition prolongée de lignées de cellules β à des concentrations élevées de glucose diminue très fortement leur capacité à sécréter l'insuline en réponse au glucose [8].

La lipotoxicité :

La non-freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres.
Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil sensor » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion.



D'apres Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM)

II.2.4 Facteurs génétiques

Les causes du diabète de type 2 ne sont pas uniquement liées à l'environnement, à l'alimentation et au mode de vie. Des facteurs génétiques interviennent et majorent le risque de développer la maladie. Cela expliquant la complexité de cette pathologie en termes d'étiologie et de prise en charge puisque les facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués.

Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques :

-Population générale française 2 à 4 %
-Jumeaux vrais 90 – 100 %
-2 parents diabétiques 30 – 60 %
-1 apparenté au premier degré 10 – 30 %

La compréhension de ces mécanismes a permis, malgré des incertitudes demeurantes, une compréhension de la pathologie et l'apparition de nouvelles classes thérapeutique dans le but d'une meilleur prise en charge du diabète de type 2.

II.3.Epidémiologie

II.3.1 Quelques chiffres et définitions :

Qualifiée de «fléau du XXIe siècle», cette maladie chronique incurable touche 8% de la population occidentale. C'est la quatrième cause de mortalité dans ces pays. Mais cette « maladie de riches » touche de plus en plus les pays en développement.

Données épidémiologiques :

-Selon des études, plus de **347 millions de personnes** sont diabétiques dans le monde, en 2008 [1] et environ **382 millions** en 2013.
-En 2004, on estimait que 3,4 millions de personnes étaient décédées des conséquences d'une glycémie élevée à jeun [9].
-Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [10].
-Entre 2000 et 2009, le taux de prévalence du diabète en France n'a cessé d'augmenter (de 1,6 à 2,9 millions) pour arriver en 2013 à **une prévalence de 5,42**%.
On estime à 3,5 millions le nombre de diabétiques. [11]

II.3.2 A la Réunion

La Réunion est caractérisée par la prévalence du « diabète traité » la plus élevée de France. En 2009, **le taux standardisé de prévalence du diabète traité était de 8,8%** .C'est le taux le plus élevé de l'ensemble du territoire français, 2 fois supérieur au taux national (4,4%).

Selon l'IDF (International diabetes federation), le taux de prévalence du diabète serait en 2013, aux alentours **de 15%** ;

Selon différentes études dont l'étude REDIA (**Ré**union-**Dia**bète), après l'âge de 30 ans, la prévalence de diabète connu est **3 fois supérieure** à celle de la France métropolitaine [12].

Parmi les jeunes de 18 à 29 ans, 2,5% sont diabétiques, mais seulement ¼ d'entre eux sont connus. La prévalence atteint 34,5 % des hommes et 40 % des femmes âgés de 60 et à 69 ans [13].

Ce qui représente près de **80 000 diabétiques** à l'île de la Réunion : 14,8 % du groupe des 18 à 69 ans est diabétique, et dans 1/3 des cas, le diabète n'est pas connu [13].

L'étude REDIA montre également qu'en 1999-2001, **un Réunionnais sur 6 était diabétique et surtout qu'un diabétique sur 3 ignorait qu'il était porteur de la maladie**

Le diabète constitue une véritable priorité régionale de Santé Publique dans cette région où 39 400 personnes sont inscrites en ALD pour diabète fin 2010 sur l'île [12].

II.4.Particularités du diabète à la Réunion

II.4.1 Un peu d'histoire et géographie

La Réunion est une île du sud-ouest de l'océan Indien qui forme un département d'outre-mer français (DOM). Elle est située dans l'archipel des Mascareignes à environ 700 kilomètres à l'est de Madagascar.

La Réunion est, depuis 1946, un département d'outre-mer et elle bénéficie de ce fait d'un développement rapide. Néanmoins, et en dépit de son appartenance à la zone euro, son tissu productif reste structurellement fragile et fortement dépendant de la France métropolitaine. On y relève un taux de chômage particulièrement élevé (de l'ordre de 30 %).La population est officiellement au 1er janvier 2010 de 833 000 habitants.
La démographie locale se caractérise par la jeunesse des habitants et leurs origines variées, à la fois européennes, ouest-africaines, est-africaines, malgaches, indiennes et chinoises.
La cohabitation dans un espace restreint a donné lieu à d'importants brassages de population, leurs langues formant le créole réunionnais, leurs religions se rencontrant autour d'un syncrétisme original, leurs gastronomies nourrissant ensemble la cuisine réunionnaise et leurs musiques fusionnant pour donner le séga et le maloya. Ce métissage original est considéré comme un atout essentiel.

Voyons, les quelques particularités du diabète à la Réunion, ainsi que l'explication de ces singularités.

II.4.2 Les particularités du diabète à la réunion

Des études dont notamment l'étude REDIA, a grandement participé à leur mise en évidence.

L'étude « REDIA » se base sur des données prospectées directement auprès d'un échantillon de taille importante de la population réunionnaise. Ce travail a été réalisé sur deux ans entre 1999 et 2001, auprès de 4610 personnes âgées de 18 à 69 ans, randomisées parmi 3 villes elles-aussi tirées au sort : St Pierre, Le Tampon et St André.
Cette enquête socio-culturelle a pour objectif non seulement de mieux préciser l'épidémiologique du diabète de type 2, mais aussi d'améliorer la compréhension des représentations sociales et des habitudes de vie, de l'obésité, du régime, du concept de la maladie et du diabète des Réunionnais.

1/ *Un sur-risque féminin à La Réunion*

A l'inverse de la métropole, le diabète de La Réunion et des régions d'outre-mer de manière générale, se caractérise par un sur-risque féminin.
A La Réunion, la part de femmes parmi les patients traités pharmacologiquement pour diabète est de 58,3% en 2009 contre 47,5% au niveau national.
Le diabète traité touche 9,6% des femmes et 7,9% des hommes en 2009 à La Réunion [12].

2/ Une survenue du diabète plus précoce à La Réunion

Alors que dans l'Hexagone l'âge moyen au moment du diagnostic est de 52,0±0,2 ans, il est de 48,2±1,2 ans à la Réunion. L'âge moyen des diabétiques réunionnais en 2009 était de 60,0 ans (vs 65,1 ans en Métropole) [13,14].

3/ Une mortalité supérieure à celle de la métropole

La mortalité par diabète est plus élevée à La Réunion qu'en métropole : un taux régional standardisé près de 3.5 fois supérieur au taux métropolitain (62 décès pour 100 000 habitants contre 17 pour 100 000 en métropole sur la période 2008-2010).
La surmortalité régionale est observée quel que soit le sexe.

Près de 250 décès liés au diabète en moyenne chaque année sur l'île, majoritairement féminins (6/10) et après 65 ans (3/4)

4/ Des complications plus fréquentes.

L'étude « ENTRED » (Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques traitées) avait mis en évidence en 2007 une nette prépondérance de certaines complications du diabète à La Réunion par rapport à la Métropole,
Il a été en effet démontré que les patients diabétiques réunionnais souffraient plus souvent d'infarctus du myocarde (18,3 % vs 17,2 %) [14].

Mais ce sont les rétinopathies diabétiques qui font des ravages sur l'île, avec des taux de 22,4% vs 7,9 % en 2007. Ceci serait probablement attribuable aux origines africaine, asiatique et antillaise de la population.

Par ailleurs, la microalbuminurie, marqueur de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale, atteignait des taux très nettement supérieurs à ceux retrouvés en Métropole (34,4 % vs 17,9 %).

5/ Un coût important

Le diabète est le 2ème motif d'admission en ALD. Sur la période 2008-2010, 3 871 personnes ont été nouvellement admises en Affection de Longue Durée (ALD) en moyenne, chaque année, à La Réunion, soit près de 5 Réunionnais sur 1 000 (3,4 pour 1000 en métropole).

Le nombre d'admissions en ALD pour diabète a fortement augmenté entre 2002 et 2010 (+61%). Le taux standardisé d'inscriptions en ALD pour diabète est estimé à 6,8% à La Réunion, soit un taux deux fois plus élevé que le taux métropolitain (3,2%) [12].

Les taux de recours aux soins est 3 fois plus important qu'en métropole, avec des niveaux d'intensité variable selon les communes [15].

Plus de 3 300 séjours hospitaliers liés au diabète à La Réunion en 2011

6/ Des disparités locales.

Malgré de nombreuses disparités locales, l'étude « REDIA » a mis en évidence que les patients diabétiques sont plus nombreux dans les zones urbaines [13].

Des disparités territoriales sont observées avec des hospitalisations liées au diabète plus fréquentes dans le bassin Est et le territoire de santé Sud et plus rares dans le territoire Ouest (où vivent en plus grand nombre les métropolitains appelés les « z'oreilles »).

II.4.3 Facteurs de risques et déterminants

1 / Habitudes alimentaires.

Carris, accras, samoussas, sorbets coco, letchis et autres fruits sont dans les habitudes alimentaires des réunionnais. La dodo (bière locale) et autres boissons alcoolisées également appréciées.
On comprend aisément que la proportion des sucres rapides, des sucres lents et des graisses soit nettement trop importante dans l'alimentation des réunionnais.

De plus, les sodas et produits laitiers « péi » sont élaborés avec une teneur en sucre plus importante. En effet, selon une étude effectuée par l'ARS et la DAAF, les sodas auraient une teneur en sucre à la Réunion de plus 28% que celle contenue dans les produits fabriqués en Métropole et les yaourts aux fruits de +12% [16].

En réponse, le Sénat a adopté le 20 mai 2013 une proposition de loi visant à réduire la quantité de sucre dans les produits laitiers et les boissons rafraîchissantes élaborés en Outre-mer.

2/ Surpoids et obésité

L'obésité demeure l'un des principaux facteurs de déclenchement de la maladie.

La dernière estimation de la prévalence de la surcharge pondérale à La Réunion était de 50% en 2001, contre 41% en métropole en 2003. 26% des enfants scolarisés en CM2 en 2004-2005 sont en surcharge pondérale contre 20% au niveau national [17].

Ainsi, en 2001, 50% des adultes à la Réunion présentent une surcharge pondérale (index de masse corporelle >25kg/m2) et 10% des hommes, 20 à 30% des femmes selon l'âge, une obésité (IMC>30kg/m2).

3/ Une pratique insuffisante d'activité physique régulière

Plus de 60% des personnes étaient en dessous des recommandations en ce qui concerne l'activité physique, à savoir une activité physique journalière représentant l'équivalent d'au moins 30 minutes de marche rapide par jour [17].

Ces 2 éléments, prépondérant dans la pathologie, résultent en partie de l'évolution des modes de vie (sédentarité, alimentation) dans les dernières décennies.

4/ Facteurs génétiques

On trouve des familles ou des groupes ethniques très affectés par cette forme de diabète avec des fréquences élevés chez les apparentés.
Or les populations migrantes d'origine indienne, chinoise sont en particuliers plus susceptibles de développer un diabète sucré [18].

5 / Représentations de leur maladie

A travers les migrations, les différentes populations (européenne, chinoise, indienne, africaine, malgache, comorienne) ont apporté leurs différentes cultures médicales : rebouteux, acupuncture, rites hindous, guérisseurs animistes.

Les diabétiques réunionnais ont donc des rapports spécifiques vis-à-vis de la médecine occidentale, des autres médecines (dont la phytothérapie) et de la maladie diabétique de manière générale.

Ces différents contextes participent à des perceptions erronées de la maladie diabétique et de sa gravité potentielle à court et long terme. Lorsque les médecins abordent les différentes approches thérapeutiques de la prise en charge du diabète, il peut s'ensuivre pour certains patients une incompréhension voire un déni plus grand de leur pathologie. Ces différents mécanismes conduisent le patient à une mauvaise observance voire à un rejet des thérapeutiques.

6/ Les conditions sociales

On sait que le diabète est plus fréquent dans les groupes sociaux les moins favorisés. La Réunion présente un taux de chômage de presque 30 % en 2013 contre une moyenne nationale de 10.5%.

► *Dans les années à venir, cela ne tend pas à s'améliorer.*

La population actuelle de La Réunion est jeune comparativement à celle de la métropole. En 2009, seulement 12% des Réunionnais avaient 60 ans et plus contre près de 23% en métropole.

Le vieillissement prévisible de la population réunionnaise ainsi que la précocité de la survenue du diabète sur l'île, l'augmentation de la fréquence de l'obésité, l'allongement de l'espérance de vie des patients diabétique laissent supposer que la prévalence, la morbidité et la mortalité du diabète vont s'accroître dans les prochaines années.
Ces faits ne sont pas isolés, ils touchent la métropole mais sont plus marqués à la Réunion.

Ce constat renforce la nécessité de la prévention et de la prise en charge de cette pathologie.

II.5.Les différents traitements du diabète de type 2

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques est la 1ère mesure à adopter, s'en suit un traitement médicamenteux si l'objectif glycémique n'est pas atteint. Celui-ci doit être individualisé au patient et peut évoluer, une cible d HbA1c inférieure à 7% est le plus souvent recommandée.

L'éducation thérapeutique et rendre le patient acteur dans la prise en charge de sa maladie sont capitales.

II.5.1 Mesures hygiéno-diététiques

II.5.1.1 L'exercice physique

La prescription de l'exercice physique est un acte médical nécessitant une évaluation des risques du patient et de ses capacités.

Il est conseillé de privilégier les activités d'endurance : marche, cyclisme, natation, golf, jogging, etc. Les recommandations nationales actuelles conseillent d'effectuer **au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour** [19].

Les intérêts que le patient doit connaître, sont nombreux:
- diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque ;
- amélioration de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques;
- amélioration des chiffres tensionnels à l'effort ;
- augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé.

II.5.1.2 L'alimentation

Dans la prise en charge de cette composante, l'éducation thérapeutique et l'adhésion du patient à ses modifications alimentaires sont nécessaires.

Des outils comme l'entretien motivationnel, le recours à des diététiciennes sont des aides indispensables.

Les objectifs sont la perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie, **en cas de surcharge pondérale**, et la correction des troubles du comportement alimentaire (grignotages).

La répartition idéale des apports caloriques est la suivante, à raison de trois repas journaliers :
– glucides : 50-55 % (moins en cas d'hypertriglycéridémie ou d'obésité morbide)
– lipides : 30-35 % ;
– protides : 20 %, représentant 1 g/kg (poids)/jour.

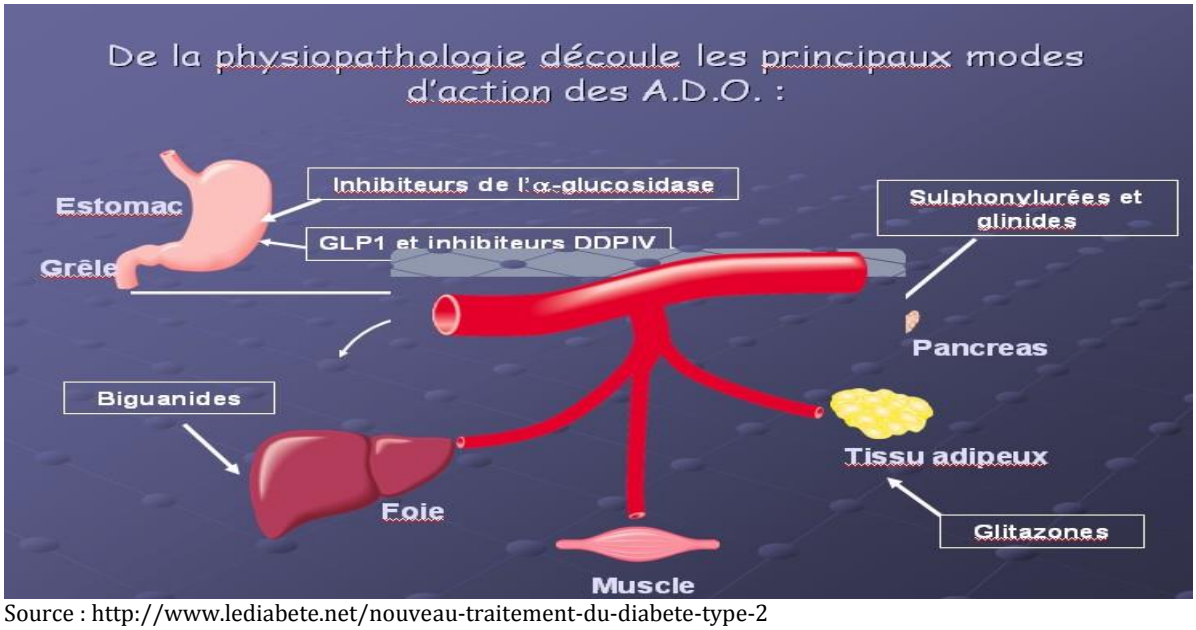
II.5.2 les antidiabétiques oraux [20]

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à atteindre l'objectif glycémique ou lors d'une découverte d'un diabète très déséquilibré ou lors de la découverte de la pathologie à un stade de complication, un recours médicamenteux est nécessaire.

Il est important d'informer le patient des avantages et des éventuels effets indésirables du médicament proposé ainsi que de le commencer aux doses minimales recommandées.

La réévaluation du traitement est nécessaire à 3 mois, avec passage à une bithérapie si besoin.

A la disposition du médecin, différents médicaments sont utilisables :



Source : http://www.lediabete.net/nouveau-traitement-du-diabete-type-2

II.5.2.1 Les insulino-sensibilateurs

II.5.2.1.1 les biguanides

-Molécules:

- Metformine : Glucophage ®1000, 850, 500 (3 fois par jour, dose max : 3g/j)
- Embonate de metformine : Stagid® 700 (3cp en 3 prises)

-Principal mode d'action :

Réduction de l'insulino-résistance surtout au niveau hépatique, Ils diminuent la production du glucose par le foie, et améliorent l'action de l'insuline au niveau des cellules.

- Effets indésirables :

Digestifs: douleurs abdominale, diarrhée sont fréquents et souvent transitoires, afin de les éviter, à prendre au milieu ou en fin de repas.

Pas de risque d'hypoglycémie sauf si Alcool

Acidose lactique: risque limité si respect des contre-indications

-Contre- indications :

Grossesse, pathologie aiguë (risque acidose lactique), insuffisance rénale (clairance inférieur à 30, adaptation si inférieure à 60), insuffisance hépatique, hypoxie tissulaire, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque décompensée

-Effets métaboliques attendus : diminution de 1 % HbA1c, protection cardio- vasculaire

C'est le traitement de première intention, utilisée en monothérapie. Si le diabète est non contrôlé, une bithérapie avec ajout d'un insulinosécréteur est indiquée.

II.5.2.2 les insulino-sécréteurs

II.5.2.2.1 Sulfamides

- Molécules :

- Gliclazide : Diamicron 60 ou 30® (en 1 prise, dose max : 120mg /j)
- Glibenclamide : Daonil 5 mg® Hémi-Daonil 2,5mg®, faible 1,25mg® (2ou 3 prises, dose max 15mg/j)
- Glimépiride : Amarel 4 mg, 3 mg, 2 mg ou 1 mg(en 1 prise, dose max 6mg/j)

-Principal mode d'action :

Stimulent l'insulino-sécrétion, en stimulant la production d'insuline par les cellules β du pancréas

- Effets indésirables Risque d'hypoglycémie par dosage inadapté aux besoins, interaction médicamenteuse, allergie

- Contre- indications : Grossesse et allaitement, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, allergie aux sulfamides, association au myconazole

-Effets métaboliques attendus : diminution1 % HbA1c

Indiqué en 1er lieu, en bithérapie avec metformine ou monothérapie si intolérance metformine.

II.5.2.2.2 Glinides

- Molécules :
- Répaglinide : Novonorm® 0,5 mg ,1mg ou 2mg (dose maximale : 12 mg/jour en 3 prises)

-Principal mode d'action :

Stimulent l'insulino sécrétion, Ils stimulent la production d'insuline par les cellules β du pancréas, durée d'action courte "couvre le repas", utilisable chez le sujet âgé jusque 75 ans.

- Effets indésirables : risque d'hypoglycémie moindre et plus courte qu'avec les sulfamides

-Contre-indications: Grossesse et allaitement, Insuffisance hépatique, à noter pas de contre-indication rénale

-Effets métaboliques attendus : diminution 0.5-0.8% de l' HbA1c

Utilité chez les insuffisant rénaux

II.5.2.3 Les inhibiteurs alpha-glucosidases

-Molécules :
- Acarbose : Glucor® 50 mg, 100 mg (Posologie max : 300 mg/jour)
- Miglitol : diastabol ® 50 ou 100 mg (Posologie max : 300 mg/jour)

-Principal mode d'action :
Empêche l'hydrolyse des glucides complexes (amidon), retardent l'absorption du glucose et donc atténue le pic post-prandial (20 %).

Utilisable chez le sujet âgé, insuffisance rénale (clairance > 25 ml/mn), insuffisance hépatique

- Effets indésirables : troubles digestifs (flatulences, diarrhées), l'augmentation progressive de la posologie permet de diminuer ceux-ci.

-contre-indications : maladies digestives

-Effets métaboliques attendus : diminution de 0,5-0.8 % HbA1c

Utilité chez les insuffisants hépatiques, lorsque l'hyperglycémie est essentiellement postprandiale ou si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante.

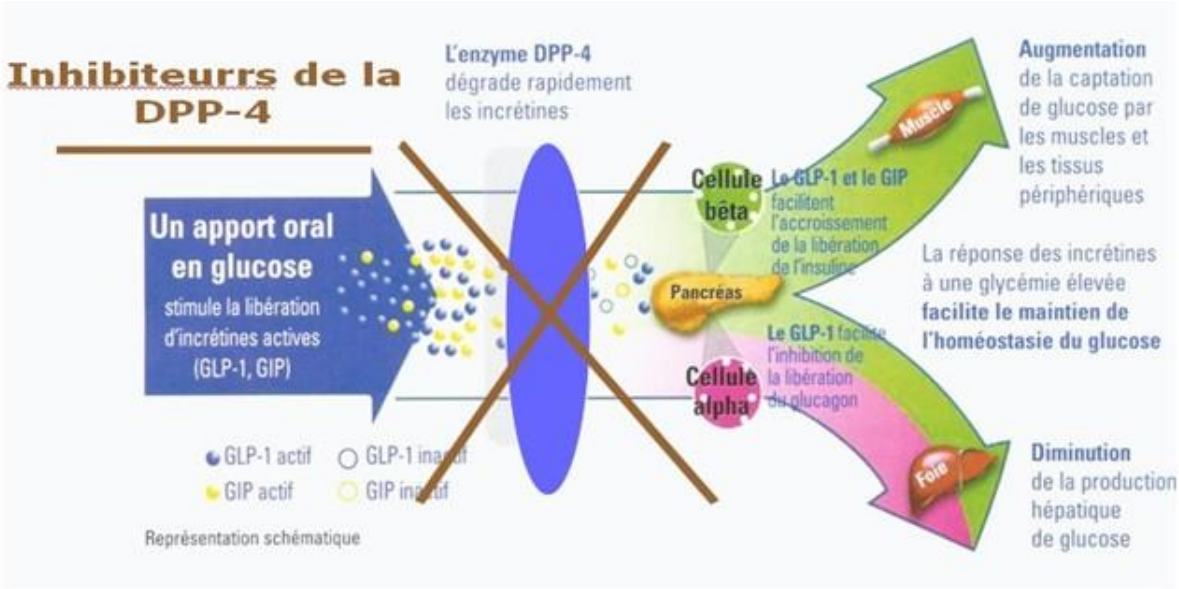
II.5.3 Récemment, les inhibiteurs de la DDP-4 (gliptines) et analogues GLP-1 : Voies des incrétines.

Plus récemment, des traitements agissant sur le système incrétine, en particulier sur le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) sont disponibles. Mais le GLP-1 est rapidement détruit dans l'organisme par une enzyme, la DPP-4(la dipeptidyl-peptidase-4).

Les nouveaux médicaments sont :

- soit des analogues du GLP-1 qui résistent mieux à la DPP-4,
- soit des inhibiteurs de l'enzyme qui diminuent son activité.

Ces nouveaux médicaments aident à faire baisser la glycémie tout en diminuant le poids. De nouvelles formes de ces molécules sont testées pour permettre une prise par semaine, voire une par mois, ce qui pourrait modifier la prise en charge du diabète.



Source : http://www.lediabete.net/nouveau-traitement-du-diabete-type-2

Deux hormones sont impliquées dans "l'effet incrétine": le Glucagon like peptide 1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Ces hormones sont sécrétées par l'intestin en réponse à l'alimentation et stimulent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

On estime qu'environ 50 % de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas est liée à "l'effet incrétine". Le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion, freine le glucagon de façon glucodépendante et a un effet trophique sur la masse ß cellulaire. Par ailleurs, le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et régule la prise alimentaire et l'appétit. Il est rapidement dégradé par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).
Lors du diabète de type 2, "l'effet incrétine" est altéré en rapport avec un déficit en GLP-1.

Compte tenu de ses différentes actions, le GLP-1 constitue un bon candidat pour le traitement du diabète de type 2. Deux approches thérapeutiques ont été développées : les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 appelés aussi gliptines, qui sont hautement sélectifs, et qui réduisent la dégradation endogène de GLP-1. Les hypoglycémies sont rares avec ces deux classes médicamenteuses grâce à leur effet glucodépendant.

II.5.3.1 Les gliptines : inhibiteurs de le DDP-4

-Molécules :

- Sitagliptine : januvia® et xelevia® cp (50 ou 100 mg, dose max 100mg/j)
- Vildagliptine : galvus® cp 50mg (dose max 100mg /j en 2 prises)
- Saxagliptine : onglyza 5mg en 1 prise
- Alogliptine : pas encore d'autorisation en France [21].

-Principal mode d'action :

Inhiber la DPP-4 ce qui entraîne une augmentation importante de la concentration de GLP-1 et de GIP qui provoquent une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon. (cf. schéma ci-dessus)

-Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents, souvent peu graves et peu invalidants, sont : les céphalées, les infections des voies aériennes supérieures et les infections urinaires [22].

- Avantages :

Une neutralité pondérale, une diminution plus sensible des pics glycémiques postprandiaux, un faible risque d'hypoglycémie.

Baisse de l'Hba1c en bithérapie.

-Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- femme enceinte ou allaitante,
- enfant et adolescent,
- diabète de type 1 et personnes en acidocétose diabétique,
- anomalies hépatiques : insuffisance hépatique sévère pour la sitagliptine, transaminases > 3N pour la vildagliptine.

Les gliptines sont donc une option thérapeutique, en bi ou trithérapies, chez des patients déséquilibrés, néanmoins leur service médical rendu est jugée faible (ASMR IV OU V) cela en partie du fait de l'absence de données en termes de morbi-mortalité.

II.5.3.2 les analogues du GLP-1

(cf. : chapitre **II.8.Les analogues du GLP-1)**

II.6.Recommandations actuelles sur la stratégie médicamenteuse.

II.6.1Recommandations HAS de janvier 2013 [3]

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. Avant chaque traitement, le prescripteur se doit d'expliquer au patient l'intérêt du traitement, ses objectifs, ses effets secondaire et de le réévaluer à distance.

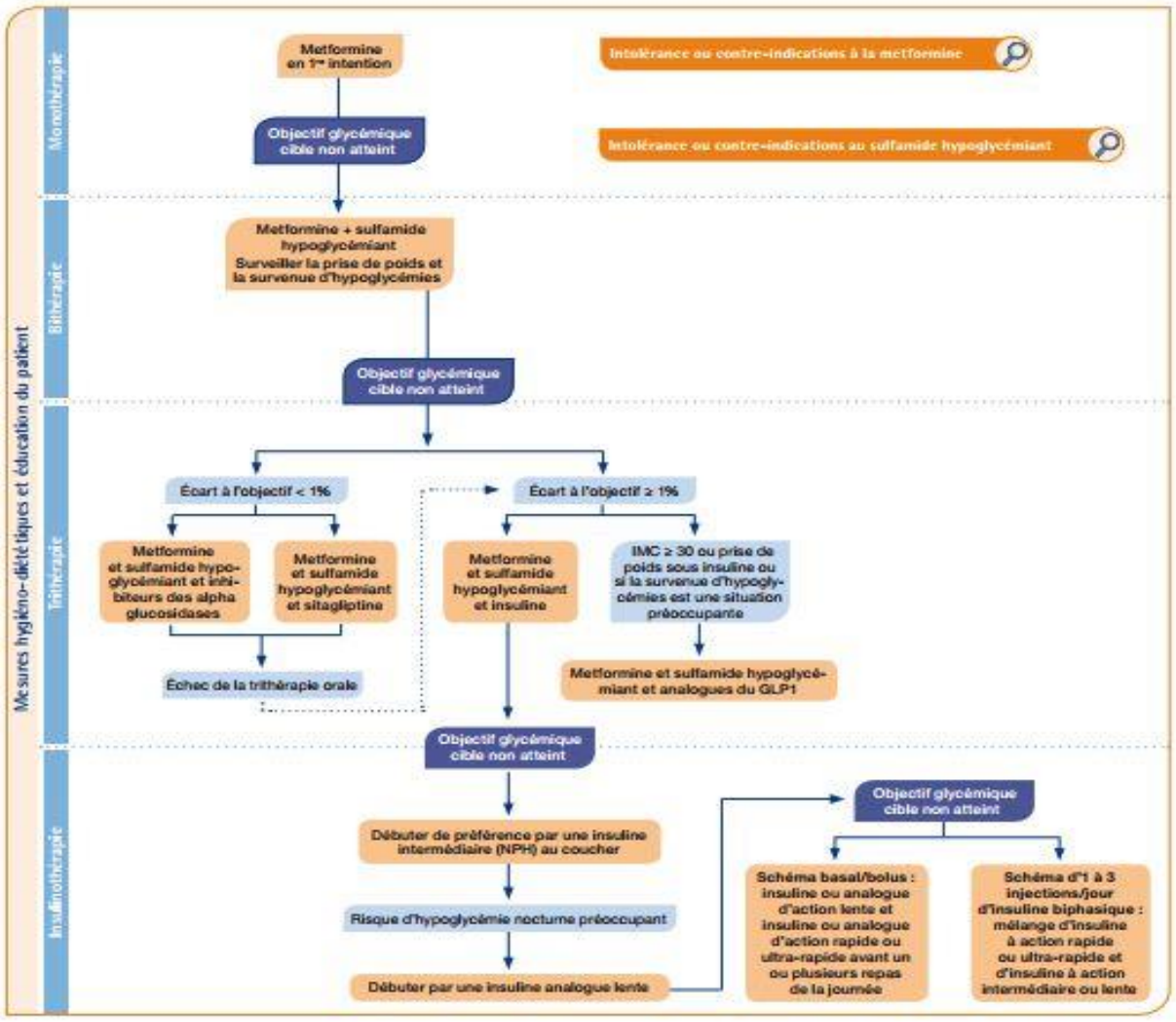
En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), de glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10%, le traitement médicamenteux commence par une monothérapie :

Il est alors recommandé de prescrire la metformine en première intention.
(S'il y a une contre-indication ou une intolérance, un sulfamide hypoglycémiant sera prescrit.)

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, ou dans le cas d'une découverte avec les signes décrit ci-dessus ; une bithérapie sera débutée. Par l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

De même, la trithérapie sera mise en route, si lors d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie.La quadrithérapie n'as pas sa place dans la prise en charge, une insulinothérapie sera mise en place si les objectifs ne sont toujours non atteints.

Ci-dessous, l'algorithme de la stratégie médicamenteuse [23]:



Patients ayant une insuffisance rénale chronique

Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée, les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques.

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine< 30 ml/min/1,73 m^2), les seules classes thérapeutiques autorisées sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée.

Patients de plus de 75 ans

Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte au cours de la prise en charge des personnes âgées : altération de la fonction rénale, polymédication, risque élevé d'hypoglycémie et conséquences plus délétères de l'hypoglycémie, risque de dénutrition.

Si la situation le permet : la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution. Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être une alternative aux sulfamides, en bithérapie avec la metformine.

Lorsque les antidiabétiques oraux (ADO) ne peuvent pas être utilisés, l'insulinothérapie est recommandée, avec recours éventuel à une tierce personne.
Cependant, pour les personnes âgées « fragiles » ou « malades », et si l'écart à l'objectif est faible (moins de 0,5 % en valeur absolue d'HbA1c), l'absence de traitement médicamenteux du contrôle glycémique peut être envisagée, avec une surveillance de la glycémie.

En cas de situation aiguë contre-indiquant temporairement les ADO (par exemple déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle), ceux-ci doivent être interrompus, avec une surveillance accrue de la glycémie et un recours éventuel à l'insuline le temps de l'épisode.

II.6.2 Place des analogues du GLP-1

Comme décrit dans l'algorithme, ce traitement a une indication en 3e ligne, lorsque le patient présente un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1% :

- Chez les sujets dont l'écart à l'objectif est supérieur à1% et dont l'IMC est supérieur à 30%, il représente le premier choix dans la trithérapie.
- Chez les sujets à risque d'hypoglycémie ou chez les sujets ayant pris du poids sous insuline il est une alternative au recours à l'insuline.

D'autre part, les analogues du GLP-1, ont leur place dans les situations cliniques suivantes:

-En monothérapie :

- Devant le peu de recul, pas d'indication actuellement.

-En bithérapie :

-Si monothérapie par metformine :

- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c ou échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

• association metformine + insuline ;
• association metformine + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

- Si monothérapie par sulfamide hypoglycémiant :

- Même indication que précédemment, une intolérance ou contre-indication à la metformine et un écart à l'objectif supérieur à 1% ou échec bithérapie orale ; à préférer à l'insuline dans les mêmes situations : IMC ≥ 30, prise de poids sous insuline, survenue d'hypoglycémies préoccupante.

-En trithérapie :

- Nous avons vu sa place, en situation générale, dans le paragraphe précédent.

-Chez l'insuffisant rénal :

- Pas d'indication

-Chez le sujet de plus de 75ans :

- Du fait d'une expérience clinique limitée, il n'est pas actuellement recommandé.

Par rapport aux précédentes recommandations (2006), on note:

- la confirmation la metformine en 1ère intention, avec une recommandation claire concernant son utilisation chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m^2: ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour.
- la place des sulfamides en 2ème intention (bithérapie, et intolérance ou contre-indication à la metformine)
- la disparition du paysage des glitazones
- **la place en 3ème intention**, des inhibiteurs des alpha-glucosidases et des nouvelles molécules dont **les analogues du GLP1 si IMC ≥ 30.**

II.6.3 Indications selon l'ADA/EASD [24]

En 2012, l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), ont présentées des prises de positions partagées par la Société Francophone du Diabète (SFD).

Celles-ci sont moins restrictives que les recommandations de l'HAS concernant l'utilisation des analogues du GLP-1. En effet, **elles ne limitent pas leur utilisation en bi-thérapie** aux patients dont l'IMC est supérieur à 30 ou à risque d'hypoglycémie.

Si la cible d'HbA1c n'est pas atteinte après environ trois mois sous monothérapie, considérer une des cinq possibilités de traitement associé à la metformine : un sulfamide hypoglycémiant, un TZD, un inhibiteur de DPP-4, un agoniste du récepteur GLP-1, ou une insuline basale.
Le choix est fondé sur les caractéristiques du patient et du médicament, avec comme objectif essentiel d'améliorer l'équilibre glycémique tout en minimisant les effets secondaires. Une prise de décision concertée avec le patient peut aider à la sélection des choix thérapeutiques.

S'il n'y a pas de baisse cliniquement significative de la glycémie (ce qu'on appelle un « non répondeur »), et après en avoir évalué l'observance, ce médicament devrait être remplacé par un autre ayant un mécanisme d'action différent.
En raison du peu d'essais disponibles ayant comparé leur efficacité sur le long terme, on ne peut pas formuler de recommandations uniformes sur le meilleur médicament à ajouter à la metformine [25].

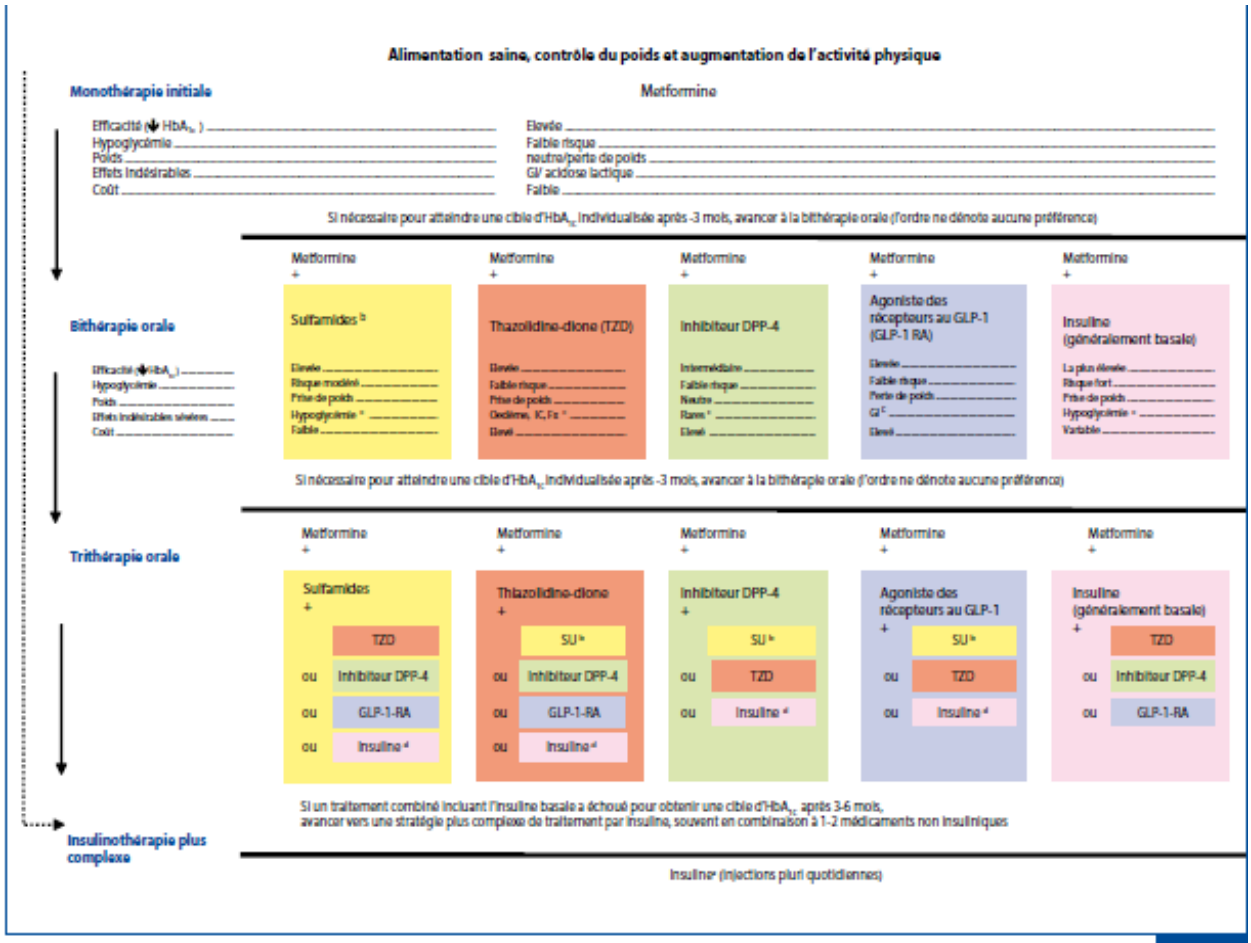


Figure 2. Les médicaments anti-hyperglycémiants du diabète de type 2 : recommandations générales.

II.7 Mesures de l'insulino-résistance et de l'insulino-sécrétion

II.7.1 L'insulino-résistance

L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2
La sensibilité à l'insuline peut être réduite par diverses facteurs : physiologique (puberté, grossesse), pharmacologique (corticothérapie), pathologique (infections…). A l'opposé, une perte de poids, l'activité physique, des moyens pharmacologiques permettent de l'augmenter. Elle est également conditionnée par des facteurs génétiques.

Il est important de mesurer l'insulino-résistance pour élucider son rôle dans la pathologie ainsi que de voir les relations entre son évolution en fonction de celle de la maladie, avec ou sans intervention pharmacologique.

Différentes méthodes sont utilisables pour effectuer cette mesure.

Dans un contexte de recherche clinique, il est souhaitable d'utiliser la méthode de référence : **le clamp euglycémique hyerinsulinémique**. Son principe repose sur une perfusion d'insuline à débit continu associée à une perfusion variable de glucose adapté de façon à maintenir la glycémie normale et constante.
Plus on doit perfuser de glucose, plus le sujet est insulinosensible, moins on perfuse de glucose et plus le sujet est insulinorésistant. Le cut-off pour dire qu'un sujet est insulinorésistant est fixé à moins de 28 µmol de glucose/min/Kg [26]

Cependant sa réalisation complexe limite son emploi à large échelle .Pour cette raison, **de nombreuses méthodes alternatives** plus simples offrant une sensibilité et spécificité suffisantes pour les études ont été proposées.

Parmi celles-ci, on retrouve des index obtenus à l'aide de prélèvements à jeun, ne nécessitant pas l'ingestion ou injection de glucose et /ou insuline.

Deux indices obtenus à partir de formule basée sur le produit ou l'addition de l'insulinémie et de la glycémie à jeun sont bien validés et largement utilisés.
Le modèle HOMA (homeostasis model assessment) et le modèle QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) [26] :

Le HOMA-R : il augmente chez l'insulinorésistant. Sa base est le rapport entre l'insulinémie et la glycémie.

Le QUICKI est un index d'insulinosensibilité (il est donc diminué chez l'insulinorésistant). Sa corrélation avec le HOMA-IR et le clamp euglycémique est bonne.

Ils présentent de multiples avantages [27] :

-Bonne corrélation avec la sensibilité à l'insuline mesurée à l'aide du clamp euglycémique et des autres méthodes.
-Reproductibilité satisfaisante
- Bonne fiabilité même en cas d'altération de la capacité de sécrétion de l'insuline ce qui est le cas dans le diabète.
-Simplicité.

Le modèle HOMA est basé sur une modélisation mathématique, il est le résultat de :

HOMA-R= (Ins0 x Gly0) / 22.5 avec la glycémie en mmol/l et l'insulinémie en mU/L.

Une valeur supérieure à 2.4 signifie une insulinorésistance [28].

Le moyen le plus performant de mesure de la résistance à l'insuline repose sur la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique. Cette méthode n'est pas réalisable en pratique clinique et on utilise un index dont la corrélation avec la méthode de référence est satisfaisante, établi à partir de la mesure de la glycémie veineuse à jeun et de l'insulinémie appelé index HOMA [29]

Dans l'étude réalisée, le modèle HOMA a été utilisé pour mesure de l'insulinorésistance.

II.7.2 L'insulino-sécrétion

La sécrétion physiologique d'insuline est un phénomène complexe, car elle est caractérisée par différentes oscillations rapides (pulsatilité de 10-15 minutes), ultradiennes (périodicité de l'ordre de 90-120minutes), et circadiennes (périodicité de 24h) .Par ailleurs la réponse insulino-sécretoire à la prise de glucose est biphasique, avec une réponse précoce et tardive.

L'évaluation de la sécrétion insulinique permet dans les différents types de diabète de connaître la réserve insulino-sécretoire endogène, d'orienter les choix thérapeutiques ou encore d'évaluer les effets des traitements mis en œuvre. Dans ces différentes optiques, il est essentiel de pouvoir disposer d'une évaluation fiable de la fonction insulino-sécrétoire.

Tout comme pour l'évaluation de la sensibilité à l'insuline, l'évaluation de l'insulino-sécrétion peut faire appel à plusieurs techniques qui ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients.

Afin d'évaluer la sécrétion d'insuline, il est nécessaire d'effectuer 2 mesures :

- L'une à l'état basal reflétant la composante tonique qui assure un débit de base
- L'autre, après stimulation de la fonction excrétrice afin d'évaluer la composante dynamique.

Dans le cadre de l'étude, l'évaluation de l'insulino-sécrétion a été réalisé en dosant le peptide-C à jeun et après un test au glucagon.

Pourquoi doser le peptide-C plutôt que l'insulinémie ?

L'insuline est sécrétée de façon équimolaire avec le peptide C, mais ce dernier présente certains avantages :

-ne subit pas d'extraction significative lors de son passage hépatique contrairement à l'insuline

-sa clairance essentiellement rénale est plus ou moins constante d'un sujet à l'autre.

-sa demi-vie plasmatique est environ 10 fois plus longue que celle de l'insuline, diminuant les fluctuations fugaces liées à la sécrétion pulsatile de l'hormone.

Pourquoi le test au glucagon ?

La façon la plus physiologique de stimuler la cellule bêta à sécréter de l'insuline est la prise d'un repas mixte. Cette méthode peut être mieux standardisée en recourant à une prise orale de 75g de glucose, c'est la méthode de l'HGPO.

Le test au glucagon, lui consiste à l'injection IV de 1 mg de glucagon est de mesurer le peptide-C à 6 minutes.

Des études ont montrées que la réponse du peptide-C après glucagon est bien corrélée à celle observée après la prise d'un repas mixte ou après d'autres stimuli utilisés pour caractériser l'insulino-sécrétion ; cela malgré que l'usage de la voie IV qui shunt le tube digestif et ne prend

pas en compte l'effet dit incrétine, c'est-à-dire l'amplification de la réponse insulino-sécretoire par certaines hormones digestives.
De plus la réponse insulinosécretoire au glucagon persiste chez le diabétique de type 2 alors que la réponse au glucose peut être absente en raison de la désensibilisation de la cellule bêta au glucose [30].

Il présente les avantages de sa brièveté, d'une standardisation simple ainsi que d'une bonne reproductibilité.

L'étude de la réponse insulinosécrétoire en pratique clinique courante utilise la mesure du C-peptide après repas calibré ou sur la mesure du C-peptide après injection de glucagon. L'avantage du test au glucagon repose sur sa simplicité de réalisation et évite le problème de la variation inter-sujet de l'absorption intestinale [31].

II.8. Les analogues du GLP-1

II.8.1 Molécules

- l'exénatide : Byetta ® 5 ou 10 ug, deux fois par jour en sous-cutané
  Une forme retard permet une injection hebdomadaire, non encore disponible

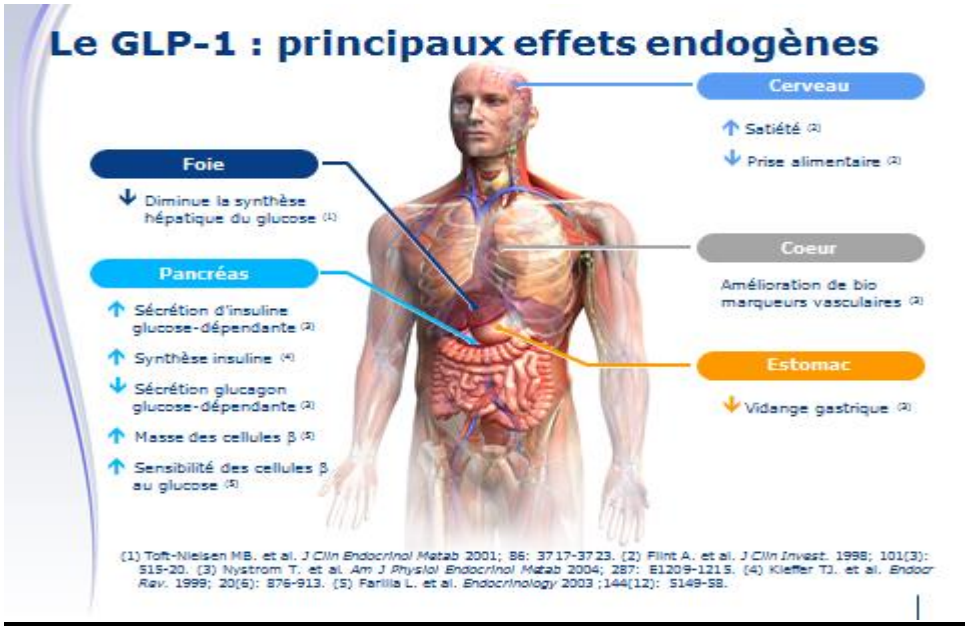
- liraglutide : Victoza ® 0.6 mg/j puis 1.2mg /j après une semaine de traitement, en sous-cutané (SC) :
  VICTOZA 6 mg/ml : solution injectable SC ; boîte de 2 stylos préremplis jetables de 3 ml Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 109,74 €.

	LIRAGLUTIDE	EXENATIDE
Modalités d'administration	**1 administration/jour**	**2 administrations/jour**
Demi-vie	**13 h**	**2,4 h**
Dose maximale/injection	**1,8 mg**	**10 µg**
Homologie au GLP-1 endogène	**97 %**	**53 %**

II.8.2 Mécanisme d'action

Les agonistes du récepteur du GLP-1, injectables, miment les effets du GLP-1 endogène, c'est-à-dire qu'ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante, suppriment la production du glucagon par le pancréas, ralentissent la vidange gastrique et réduisent l'appétit. Leur principal avantage est la perte de poids, modérée chez la plupart des patients mais qui peut être très significative chez certains.
Typiquement, les classes thérapeutiques qui agissent sur le système incrétine ne provoquent d'hypoglycémie par eux-mêmes.

L'ensemble de leur action est récapitulé dans le schéma ci-dessous :



II.8.3 Indications

Dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en 3e ligne, lorsque celui-ci n'est pas équilibré malgré bithérapie. (cf. Chapitre II.6.2)

II.8.4 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

II.8.5 Effets indésirables principaux [32]

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques étaient les **affections gastro-intestinales** : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents.

Ces effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines.
Les **céphalées et les rhinopharyngites** étaient fréquentes également.
De plus, les **hypoglycémies** étaient fréquentes, lorsque le traitement était associé à un sulfamide hypoglycémiant.

On ne connaît pas encore tous les effets secondaires à long terme, car les molécules sont trop récentes.

Concernant le risque d'effets indésirables pancréatiques des incrétinomimétiques .

Une étude suggère un risque augmenté d'effets indésirables pancréatiques chez les patients atteints de diabète de type II traités par les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptylpeptidase-4 (DPP-4) [33].

D'autres études et notamment une méta-analyse ne suggèrent pas d'augmentation du risque de pancréatite [34].

En réponse, l'EMA a décidé le lancement « d'investigations sur les données concernant le risque pancréatique des traitements basés sur la GLP-1 dans le diabète de type 2 ».Sont concernés les agonistes du récepteur au glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Cette étude, baptisée SAFEGUARD est actuellement en cours.
Pour le moment, l'EMA indique « n'avoir atteint aucune conclusion », et souligne l'absence « de changement dans les recommandations d'utilisation de ces traitements ».
Il n'est pas nécessaire que les patients interrompent leur traitement. Quant aux professionnels de santé, ils « doivent continuer à prescrire ces traitements en accord avec les informations produits » [35].

Les autorités sanitaires n'ont pas restreint l'utilisation du liraglutide en cas d'antécédents de pancréatite aiguë mais il paraît de bon sens d'en éviter alors l'utilisation, de même que chez les patients présentant un facteur de risque de pancréatite aiguë : alcoolisme, lithiase biliaire, hypertriglycéridémie majeure.

II.8.6 Précautions d'emploi [32]

Maladie inflammatoire de l'intestin

L'expérience chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin et une gastroparésie diabétique est limitée, le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Pancréatite

L'utilisation d'analogues du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite. Peu de cas de pancréatites aiguës ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë, à savoir une douleur abdominale intense et persistante.

II.8.7 Populations particulières [32]

Sujets âgés (> 65 ans) *:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge.
L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée

Patients présentant une insuffisance rénale *:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 90 ml/min).
Ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale L'expérience clinique de ce traitement étant très limitée.

Patients présentant une insuffisance hépatique *:*

L'expérience clinique de ce traitement chez les patients à tous les stades de l'insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

II.9 Etat des connaissances sur l'action du liraglutide (victoza®), analogue du GLP-1.

Le liraglutide (Victoza®) est un nouvel antidiabétique injectable, le deuxième incrétinomimétique, après l'exénatide (Byetta®), mis sur le marché français en 2009.

Le programme de développement clinique du liraglutide, dénommé LEAD (Liraglutide Effects and Actions in Diabetes), comprend 6 études. Il a permis d'étudier l'efficacité et la tolérance de ce médicament.

II.9.1 Efficacité

Afin d'évaluer son efficacité, le liraglutide a été au cours de différentes études du programme LEAD, comparé à d'autre traitement, en bithérapie et trithérapie, avec l'aval de la commission de la Transparence. Voyons les résultats de ces études :

- En bithérapie

-L'étude LEAD 1 [36] : En association au glimépiride, le liraglutide a été comparé au placebo et à la rosiglitazone. Cette étude montre un effet hypoglycémiant du liraglutide supérieur.
Depuis le retrait du marché des glitazones, cela présente moins d'intérêt.

-l'étude LEAD 2 [37] : En association avec la metformine, elle a comparé trois dosages de liraglutide (0,6, 1,2 et 1,8 mg).
Par rapport à l'association metformine-placebo, la baisse a été plus importante sous liraglutide (différence 1,1 % pour les dosages 1,2 et 1,8 mg) ;
Par rapport à l'association metformine-glimépiride, LEAD 2 conclut à la non-infériorité de l'association metformine-liraglutide.

- En trithérapie

-L'étude LEAD 4 a évalué le liraglutide, associé à la metformine + rosiglitazone Dans cette étude, l'efficacité hypoglycémiante du liraglutide a été supérieure à celle du placebo (différence 0,94 %) [38].

-L' étude LEAD 5 ont évalué le liraglutide, associé à la metformine+ glimépiride. Dans cette étude, l'efficacité hypoglycémiante du liraglutide a été supérieure à celle du placebo (1, 09 %) [39].

-L'étude LEAD 6 a comparé le liraglutide (1,8 mg une fois par jour) à l'exénatide (10 mg deux fois par jour) chez patients diabétiques de type 2 traités par metformine, ou par sulfamide hypoglycémiant, ou par l'association des deux depuis au moins 3 mois. La baisse d'HbA1c a été plus importante sous liraglutide que sous exénatide (1,12 % vs 0,79 %, soit une différence de 0,33 %) [40].

D'autres études en dehors du programme LEAD sont disponibles :

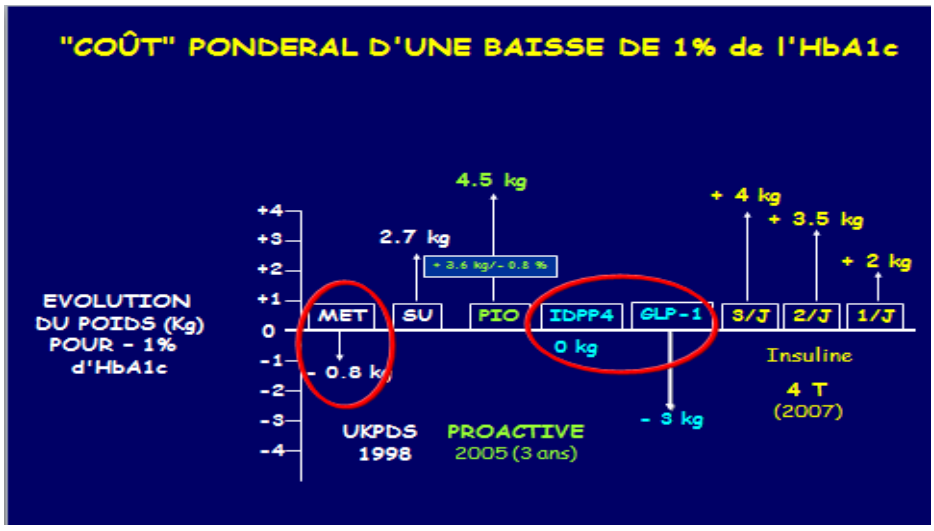
- Une étude plus récente (hors dossiers AMM et Transparence) a comparé le liraglutide à la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) [41]. L'effet hypoglycémiant a été plus marqué avec le liraglutide 1,8 et 1,2 mg (respectivement 1,5 et 1,24 %) qu'avec 100 mg de sitagliptine (0,9 %).

En parallèle, toutes ces études ont montrées un effet bénéfique sur le poids et sur la pression artérielle.

Concernant le poids, une méta-analyse des 6 études LEAD incluant 2 739 patients a montré que 24 % des patients traités par liraglutide (versus 10 % des patients traités par placebo) perdaient

plus de 5 % de leur poids. La baisse de l'hémoglobine glyquée est indépendante de la perte de poids [42].

Comparé aux autres moyens thérapeutiques, il est **le seul à présenter cet avantage**, essentiel dans la prise en charge du diabète de type 2.



D'après [PPT] Pr Jacques BRINGER – asformed

Concernant la pression artérielle, une autre méta-analyse des 6 études LEAD a montré une réduction significative de la pression artérielle systolique de 2,6 mmHg sous liraglutide 1,8 mg versus 0,2 mmHg sous placebo. Cette baisse de pression artérielle est plus importante chez les sujets dont la pression artérielle systolique est la plus élevée (140 à 190 mmHg) et n'est pas liée à la perte de poids [43].

Le liraglutide n'a fait l'objet d'aucune étude consacrée à la morbi-mortalité cardiovasculaire, ce qui ne permet pas une étude fiable de son efficacité.

II.9.2 Intérêt

Le liraglutide (victoza) est doté d'un effet hypoglycémiant du même ordre que celui des sulfamides hypoglycémiants, avec une baisse moyenne de l'hémoglobine glyquée de l'ordre de 1,2 à 1,5 %. Cet effet hypoglycémiant paraît supérieur à celui de deux autres antidiabétiques mis récemment sur le marché, l'exénatide et la sitagliptine.

De plus, il a un effet bénéfique sur le poids et la pression artérielle et les hypoglycémies sont rares et mineures en l'absence d'association à un sulfamide hypoglycémiant.

Cependant, les données de tolérance à long terme sont inconnues notamment en ce qui concerne les risques de pancréatite et les effets indésirables thyroïdiens.
Le rapport efficacité/effets indésirables en bithérapie et trithérapie reste important.

La Commission de la Transparence a crédité Victoza® d'une ASMR IV, soit une amélioration mineure du service médical rendu, en raison notamment de la (faible) supériorité sur Byetta®

et de l'administration en une seule injection par jour à n'importe quel moment de la journée [44].

La perte de poids et le faible risque hypoglycémique sous liraglutide sont les principales caractéristiques qui doivent guider les choix thérapeutiques.
La prescription de liraglutide peut être envisagée chez les patients obèses et chez ceux pour lesquels le risque hypoglycémique doit être minimisé.

Pourquoi ce travail ?

Le diabète de type 2 est une maladie qui touche des millions de personnes à travers le monde et en France. Tous les professionnels de santé y sont confrontés.
Les moyens médicamenteux pour sa prise en charge évoluent, le liraglutide (victoza) fait partie des nouveaux traitements basés sur la voie des incrétines.
Son indication en 2e ou 3e ligne selon les recommandations, notamment chez les sujets atteints d'obésité (dont le nombre est en expansion considérable) a été actée par les sociétés savantes. Cela peut laisser penser que son utilisation sera croissante.

Les patients diabétiques réunionnais sont particulièrement obèses et insulinorésistants. De ce fait, il paraît préférable après échec des traitements oraux d'envisager un traitement par analogue du GLP-1 avant d'envisager une insulinothérapie.

Les facteurs prédictifs d'efficacité du traitement sont mal connus. Il n'est pas clairement établi s'il y a une corrélation entre les marqueurs de l'insulino-sécrétion, de l'insulinorésistance et la réponse thérapeutique.

Connaître ces facteurs prédictifs d'efficacité du traitement permettrait de mieux cibler les patients à qui proposer le traitement et ainsi éviter une inefficacité thérapeutique avec des effets secondaires et un coût inutile.

III MATERIEL ET METHODES

III.1. Objectif de l'étude

Le but de ce travail est d'identifier les facteurs prédictifs d'efficacité des analogues du GLP-1, notamment l'évaluation de l'insulinosécretion par le biais de la mesure du C- peptide.

Pour cela nous avons réalisé une étude prospective, ouverte, bicentrique sur une cohorte de 94 patients diabétiques de type 2.

III.2. La population recrutée

Le recrutement a été réalisé chez les patients diabétiques de type 2 pour lesquels un traitement par analogue du GLP-1 est envisagé, ils ont été vus en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation conventionnelle de diabétologie à partir des services des CHU Saint-Denis et Saint-Pierre de la Réunion durant la période allant de mai 2011 à mai 2013.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Diabète de type 2 depuis plus de 2 ans
- Age entre 18 et 75 ans
- BMI entre 25 et 45 kg/m^2
- HbA1c entre 7% et 11%
- Clairance de la créatinine (MDRD) > 50 ml/min
- Bithérapie orale comprenant metformine et sulfamide hypoglycémiant ou inhibiteur de DPP4 avec dans ce cas arrêt de l'inhibiteur de DPP4
- OU bithérapie orale comprenant metformine et sulfamide hypoglycémiant ou inhibiteur de DPP4 en association avec insulinothérapie avec dans ce cas switch insuline pour analogue du GLP-1 (et arrêt de l'inhibiteur de DPP4 si antérieurement poursuivi)
- OU monothérapie orale par metformine en association avec insulinothérapie avec dans ce cas switch insuline pour analogue du GLP-1

Critères d'exclusion :

- Perte de poids (> 5% les 6 mois précédents)
- Syndrome polyuro-polydipsique
- Traitement antérieur par analogue de GLP-1
- Traitement antérieur depuis moins de 6 mois par agent anti-obésité (ex : orlistat)

L'étude a ainsi été constitué de 94 diabétiques de type 2.

Chaque patient, après avoir donné son consentement écrit de participation à l'étude, a été suivi pendant 3 mois, avec 3 consultations à M0, M1 et M3 en plus de la consultation initiale.

III.3 Qu'a-t-on cherché à évaluer ?

A partir de cette population de 94 diabétiques recrutés

On a cherché à évaluer si les paramètres d'insulino-sécrétion (C-peptide, rapport C-peptide/glycémie basale et après test au glucagon) et d'insulinorésistance (HOMA-IR) sont des critères prédictifs d'efficacité d'un traitement par analogue de GLP-1.

Pour cela, après mesure de ces paramètres avant initiation du traitement par analogue du GLP-1, on a observé la variation d'HbA1c à 3 mois, ce qui a constitué le critère de jugement**.**
L'efficacité du traitement est définie par une baisse d'HbA1c ≥ à 10% de l'HbA1c initiale ou une HbA1c < à 7 % : le patient est ainsi défini comme répondeur.

L'objectif principal est d'étudier le lien entre la valeur du C-peptide basale et après test au glucagon réalisé avant mise en place du traitement par analogues du GLP-1, et la variation de l'HbA1c à 3 mois.

Les objectifs secondaires sont d'étudier :

- Le lien entre l'HOMA réalisé avant mise en place du traitement par analogues du GLP-1, et la variation de l'HbA1c à 3 mois.
- Le lien entre variation d'HbA1c à 3 mois et niveaux initiaux d'HbA1c, BMI, tour de taille, ancienneté du diabète.

III.4 Déroulement de l'étude

Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit des patients puis ils ont été suivis durant 3 mois, avec des consultations à MO, M1, M3.

Visite à M0 *:*

- Après vérification des critères d'éligibilité, début d'un traitement par analogue du GLP-1, en association à la bithérapie orale metformine-sulfamide, ou metformine seule dans le cas d'un switch chez les patients qui étaient traités par insuline + metformine :
  - Liraglutide (Victoza®) : 0.6 mg le matin, majoré à 1.2 mg le matin après 8 jours (selon tolérance). La posologie pourra être menée à 1.8 mg le matin au choix de l'investigateur.

- Données cliniques demandées :

Âge, sexe, durée du diabète, antécédents familiaux de diabète, poids, taille, tour de taille, Tension artérielle

- Prélèvements biologiques :

HbA1c, bilan lipidique (CT, Tg, HDL, LDL)
C-peptide, glycémie à jeun et après stimulation par glucagon (prélèvement 6 min après injection IV d'1 mg de glucagon)
Insulinémie à jeun (24 h après dernière injection d'insuline si insulinothérapie antérieure).

Visite à M1 :

-Données cliniques (poids, taille, tour de taille, TA)
-Recueil des évènements indésirables (nb d'hypoglycémies ≤0,6 g/l et d'hypoglycémies sévères, tolérance digestive)
-Poursuite du traitement identique, adaptation du traitement ou arrêt de l'étude (à l'appréciation de l'investigateur)

Sortie d'étude si trouble digestive incompatible avec la poursuite du traitement.

Visite à M3 :

-Données cliniques (poids, taille, tour de taille, TA)
-Recueil des évènements indésirables (nb d'hypoglycémies ≤0,6g/l et d'hypoglycémie sévères, tolérance digestive)
-Poursuite du traitement identique, adaptation du traitement ou arrêt de l'étude (à l'appréciation de l'investigateur)

- Prélèvements biologiques :
HbA1C, bilan lipidique (CT, Tg, HDL, LDL).

III.5 Mesures des différents paramètres

Lors de la 1ère visite, l'année de découverte du diabète, ainsi que le poids maximal du patient lui était demandé.

Au cours des différentes visites, la mesure des paramètres anthropométriques a été faite pour le poids(en Kg) avec la même balance dans chaque centre, la taille (en centimètre), un tour de taille mesuré à l'aide d'un simple ruban à mesurer (en centimètre).

Un calcul de l'IMC a également été réalisé en utilisant la formule poids /taille2.

La pression artérielle exprimée en mmHg a été prise de manière standardisée après 5 minutes de repos, meilleur des 2 mesures

Concernant les données biologiques :

-La glycémie exprimée en mmol/l, C-peptide en nmol/l, insulinémie en Mu/l. ; pour le bilan lipidique, l'unité des mmol/l a été choisie.

-Le calcul l' HOMA-R s'est fait selon la formule :

HOMA-R= (Ins0 x Gly0) / 22.5 avec la glycémie en mmol/l et l'insulinémie en mU/L.

D'autre part, le calcul des différents rapports : C-peptide/glycémie à jeun (t0) et après test au glucagon (t6), ainsi que les variations du C-peptide et du rapport ci-dessus entre t0 et t6 sont exprimés jusqu'au millièmes.

III.6 Analyse statistique

Les résultats sont présentés comme moyen±1 écart-type (SD) ou comme des proportions. Analyse bivariée des paramètres cliniques et métaboliques par rapport moyen (par le test de Wilcoxon somme rang) et pourcentages ($\chi 2$ ou Fisher exact tests) dans le non répondeur et les patients de répondeur. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. Une courbe caractéristique de fonctionnement de récepteur (ROC) a été construite pour les valeurs de C-peptide basales. Sensibilité, spécificité, taillé en point et l'aire sous la courbe ROC ont été calculés. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel de version 9.2 de SAS (SAS Inc., Cary, NC, USA).

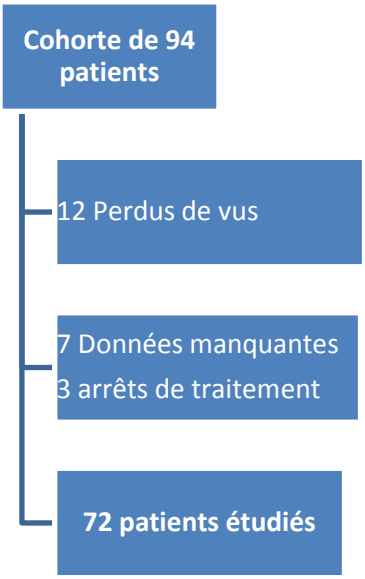
IV/RESULTATS

IV.1 Caractéristiques de la population étudiée

La cohorte initiale se compose de 94 patients (ratio homme/femme : 46/54) dont l'âge moyen et l'ancienneté du diabète est respectivement de 53.9 ±10.9 ans et 13.2± 8.1 ans.

L'analyse à 3 mois s'est faite sur **72 patients** du fait de 12 patients perdus de vue, 3 arrêts de traitement (2 intolérances, 1 grossesse) et 7 données manquantes.

Diagramme de flux



Les caractéristiques initiales des 72 patients étudiés sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (n =72) à l'inclusion (M0)

Age (ans)	53.1 ± 10.9
Genre (H/F)	30/42
Ancienneté diabète (ans)	13.4 ± 8.7
IMC	31 ± 4.4
HbA1C (%)	9.1 ± 1.3
CT (mmol/l)	4.2 ± 1.2
Tg (mmol/l)	1.70 ± 0.9
HDL-C (mmol/l)	1.06 ± 0.28
LDL-C (mmol/l)	2.48 ± 0.96
Homa-IR	7.5 ± 5.7
C-pep T0 (nmol/l)	1.00 ± 0.51
C-pep T6 (nmol/l)	1.57 ± 0.72
Cpep T6-T0 (nmol/l)	0.57 ± 0.39
Cpep/gly T0 (nmol/l/mmol/l)	0.11 ± 0.06
Cpep/gly T6 (nmol/l/mmol/l)	0.15 ± 0.07

Résultats: moyenne ± 1DS
LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; Tg: triglycerides
C-pep: C-peptide; gly: glycémie. T0: temps avant injection glucagon. T6: temps 6 minutes après injection du glucagon.

Sur ces 72 patients, 47 étaient traités par des antidiabétiques oraux seuls et 25 patients par une association antidiabétiques oraux et analogue lent de l'insuline.

On note que 55 patients sont répondeurs (76%) et 17 non répondeurs (24%), (c'est-à-dire que 55 patients ont une HbA1c à 3mois diminuée de plus de ≥ à 10% par rapport à l'HbA1c initiale ou une HbA1c < à 7%).

Ainsi 2 groupes ont été constitués, les répondeurs et les non-répondeurs au sein desquels on a comparé différents paramètres dont particulièrement l'insulinosécrétion représentée par le C-peptide.

IV.2 Quels sont les facteurs prédictifs d'efficacité ?

Voici,les résultats des paramètres cliniques et métaboliques à T0 en fonction des groupes répondeurs et non répondeurs évalués à 3 mois. Rappelons qu'un résultat est statistiquement significative lorsque p-value est inférieur à 0,05.

Tableau 2 : Paramètres cliniques et métaboliques à T0 en fonction de la réponse aux analogues du GLP-1 évaluée à 3 mois.

	Non répondeurs (n=17)	*Répondeurs (n=55)*	**P-value**
Age	51.4 ± 4.4	53.6 ± 9.6	0.42
Sexe Femme	11 (64.7%)	31 (56.4%)	0.54
Sexe Homme	6 (35.3%)	24 (43.6%)	
Ancienneté diabète (ans)	12.4 ± 8.9	13.7 ± 8.7	0.44
IMC	31.3 ± 5.2	30.9 ± 4.2	0.94
IMC < 30	8 (47.1%)	23 (41.8%)	0.70
IMC > 30	9 (52.9%)	32 (58.2%)	
Insulinothérapie antérieur NON OUI	 6 (35.7%) 11 (64.3%)	 41 (74.6%) 14 (25.4%)	 **0.0059**
HbA1C	8.4 ± 0.6	9.4 ± 1.4	**0.007**
CT	4.2 ± 1.1	4.2 ± 1.2	0.87
Tg	1.37 ± 0.75	1.80 ± 0.93	**0.043**

HDL-C	1.04 ± 0.17	1.07 ± 0.31	0.99
LDL-C	2.51 ± 1.11	2.48 ± 0.92	0.93
HOMA-IR	6.4 ± 4.6	8.0 ± 6.1	0.38
C-pep T0	0.74 ± 0.39	1.08 ± 0.52	**0.018**
C-pep T6	1.30 ± 0.73	1.66 ± 0.70	0.08
Cpep T6-T0	0.56 ± 0.40	0.58 ± 0.39	0.76
Cpep/gly T0	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.06	0.15
Cpep/gly T6	0.13 ± 0.07	0.15 ± 0.07	0.28

Résultats : moyenne ± 1DS ou pourcentage (%).

Nous voyons ainsi que dans les 2 groupes, 4 paramètres différent de façon significative (p <0,05) et sont donc prédictifs, il s'agit de :

- L' HbA1c initiale (p= 0.007)
- Le C-peptide basal (p=0.018)
-L'insulinothérapie antérieure (p=0 .0059)
-Taux de triglycérides (p=0.043)

IV.2.1 Corrélation entre insulinosécretion et efficacité

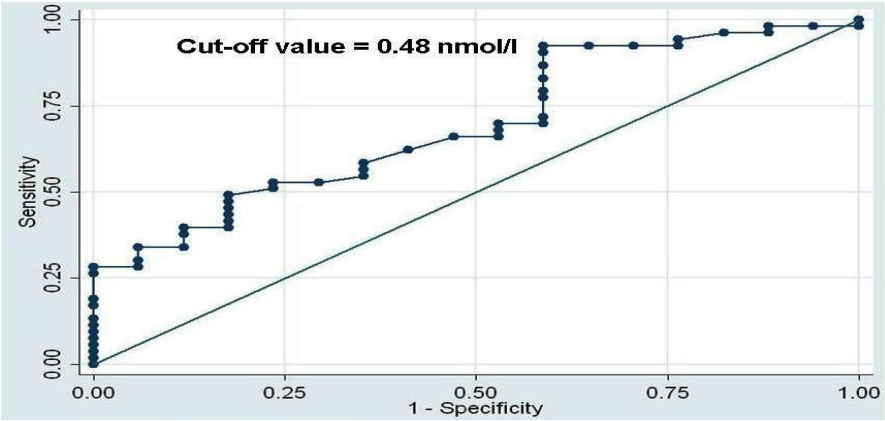
Concernant le critère principal de l'étude, on met en évidence :

- Dans le groupe répondeur, une valeur de C-peptide basale plus élevée (1.08nmol /l ± 0,52) vs (0,74nmol/l ± 0,39) avec p= 0,018.
- Après test au glucagon, la valeur du C-peptide est plus élevée dans le groupe répondeur mais de façon non significative (1,66 ±0,70 vs 1,30 ± 0,73, p=0,08).
- Il n'a pas été démontré de différence significative entre les 2 groupes concernant l'incrément du C-peptide après test au glucagon, ainsi que pour les valeurs du rapport C-peptide/glycémie.

Il est donc démontré, une meilleure réponse au traitement lorsque le C-peptide basal est plus élevé.

A la vue de ces résultats, nous avons ensuite réalisé une analyse avec une courbe ROC pour caractériser une valeur seuil du C-peptide basale prédictive de la réponse (tableau 3).

Tableau 3. Courbe ROC (Receiver-operating characteristic curve) des valeurs du C-peptide basale prédictive de l'efficacité d'un traitement par liraglutide. La meilleure valeur seuil est estimée à 0.48 nmol/l. Aire sous la courbe est de 0.70.



La valeur cut-off a été estimé à 0.48nmol/l avec 92 % de sensibilité et 41 % de spécificité. Aire sous la courbe est de 0,70 avec un intervalle de confiance à 95 % [0,56-0, 83].

On a donc démontré qu'une insulinosécretion conservée mesurée à travers le C- peptide basal est un facteur prédictif positif : plus celui-ci est élevé, plus il y a de chance que le traitement soit efficace.

IV.2.2 L'insulinorésistance et les autres variables analysées sont –elles prédictives d'efficacité ?

A/ L'insulinorésistance

Concernant les objectifs secondaires de l'étude, les résultats concernant le lien entre l'HOMA-IR réalisé avant mise en place du traitement et la réponse thérapeutique à 3 mois retrouve une insulinorésitance mesurée à 8.0 ± 6.1 pour les patients répondeurs vs 6.4 ± 4.6 pour les patients non répondeurs avec p=0.38.

Malgré l'absence de significativité statistique, on remarque une insulinorésistance mesurée par l'HOMA-IR, plus importante dans le groupe répondeur.

B/ Les autres variables à 3 mois.

Dans cette étude, un des critères secondaires est l'étude de la corrélation entre la variation l'HbA1c à 3 et le niveau initial de l'HbA1c, l'IMC et l'ancienneté du diabète.

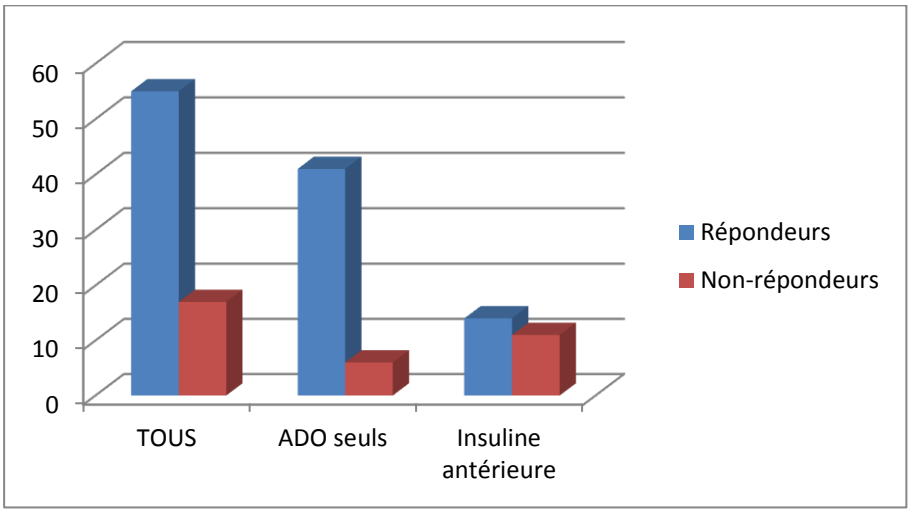
Comme vu précédemment, à M3, 72 patients été inclus avec 55 répondeurs et 17 non répondeurs. A ce temps, nous remarquons :

- Une différence significative au niveau **de l'HbA1c initiale** avec dans le groupe répondeur une HbA1c plus élevée que dans le groupe non répondeur (9.4 ± 1.4 vs 8.4 ± 0.6 avec p=0.007).

- **Les patients naïfs de traitement par insuline** sont meilleurs répondeurs que les patients ayant été préalablement traités par insuline (75,6% vs 35,7%, p=0.0059).

En effet, sur 55 patients naïfs d'insuline, 41 sont répondeurs (75%), à l'inverse sur les 25 patients sous insuline au préalable, seulement 14 sont répondeurs (35%).

Tableau 4 : différence selon traitement antérieur.



- L'ancienneté du diabète, n'as pas été retrouvée comme facteur statistiquement significatif (13.7± 8.7 vs 12.4 ± 8.9, p=0.44).

- Pour l'IMC, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (31.3± 5.2 pour les non répondeurs versus 30.9 ± 4.2 pour les répondeurs, p= 0 .94).

A noter que dans le sous-groupe des patients préalablement traités par insuline (n=25), il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les répondeurs et les non-répondeurs concernant les valeurs du C-peptide T0, C peptide T6, incrément de C-peptide. (Données non montrées).

Au total, dans nos critères de jugement secondaires, nous retrouvons comme facteur prédictifs : l'HbA1c initiale, plus elle est élevée, plus on a de chance d'avoir une réponse favorable au traitement, il en est de même si on est naïf d'insuline avant le traitement.

Concernant les triglycérides, à la limite de la significativité, mais significatif, un taux plus élevé serait en faveur d'une meilleure réponse.

IV.3 Tolérance du traitement

Au cours de l'étude, 94 patients ont été inclus, seulement 72 ont pu être analysées à M3 car il y a 12 perdus de vus, 7 données manquantes et 3 retraits :

Pour rappel, un patient est sorti de l'étude s'il présente des troubles digestives incompatibles avec la poursuite du traitement. Cela a été le cas pour seulement 1 patient qui a présenté des vomissements.

Au cours de l'étude ,1 autre a été exclu pour asthénie et 1 femme pour grossesse.

V/DISCUSSION

Comme vu précédemment, l'insulinosécretion maintenue par la fonction des cellules bêta du pancréas et le degré de résistance à l'insuline participe à l'équilibre glycémique chez le diabétique de type 2.

L'étude de ces 2 paramètres par le biais d'index, afin de les évaluer et de voir s'ils prédisent d'une réponse thérapeutique aux antidiabétiques oraux et notamment les analogues du GLP-1 n'a été que très peu étudié.

Notre étude prospective a permis de montrer dans notre population qu'une insulinosécretion conservée avec un C-peptide basal supérieur à une valeur seuil de 0.48nmol /l serait un facteur prédictif positif d'efficacité lors d'un traitement par liraglutide .La valeur du C-peptide stimulée après test au glucagon n'apparait pas comme un facteur statistiquement significatif, il est cependant plus élevée dans le groupe répondeur (1,66 ±0,70 vs 1,30 ± 0,73, p=0,08).
On ne retrouve pas de critères cliniques ou démographiques prédictifs de la réponse thérapeutique aux analogues du GLP-1.

Comparons ces résultats à ceux des quelques études réalisées sur ce thème.

V.1 Facteurs prédictifs retrouvés dans la littérature.

Il y a très peu de données disponibles dans la littérature sur l'étude de facteurs prédictifs d'efficacité du traitement par les analogues du GLP-1. Il est établi que plus l'HbA1C initiale est élevée, plus la réponse thérapeutique est importante [45,46].

D'autre part, Les caractéristiques telles que l'âge, le sexe, le IMC, la durée du diabète n'apparaissent généralement pas comme des facteurs prédictifs d'efficacité [47].Ces résultats peuvent néanmoins être discuté du fait de certains biais notamment le fait que les paramètres n'ont pas été stratifiés dans l'étude.

Certains résultats d'études sur ce sujet sont contradictoires :

Fin 2012, une analyse rétrospective comprenant 1530 patients montre que les patients présentant une HbA1C initiale < 8,5 %, un diabète récent (< 4,9 ans), précédemment pris en charge soit par des mesures hygiéno-diététiques, soit par traitement antidiabétique en monothérapie ont davantage de chances d'atteindre un objectif d'HbA1C < 7 % sans prise de poids ni hypoglycémie, après 26 semaines de traitement par liraglutide [48]. Les patients répondeurs de l'étude ont été définis comme ayant satisfait au critère composite comprenant une HbA1C < 7 %, sans gain de poids ni hypoglycémie après 26 semaines de traitement

Concernant les paramètres visant à apprécier l'insulinorésistance ou l'insulinosecretion, il n'est pas clairement établi s'ils sont des marqueurs prédictifs de succès de ces traitements :

-Une étude chez 33 patients a confirmé l'amélioration des marqueurs d'insulinosecretion, après 6 mois de traitement, mais n'a pas retrouvé de lien entre les marqueurs d'insulinosensibilité et insulinosécrétion mesurés par le HOMA et la réponse thérapeutique, seul l'HbA1c initial plus élevée au départ était un facteur prédictif de réponse au traitement [46].

-Une autre étude portant sur 49 patients lors d'un switch de l'insuline vers les analogues du GLP-1 avec une efficacité chez 62% des patients, n'a pas retrouvé de facteurs prédictifs d'efficacité de façon significative mais une tendance à un niveau de C-peptide à jeun plus élevé dans le groupe répondeur ainsi qu'une ancienneté inférieur du diabète [49].

-Un récent travail a étudié l'association entre le ratio (C-peptide urinaire post prandial /créatininurie) et la réponse au traitement par liraglutide. Il conclut à un effet prédictif de l'Hba1c initial et faiblement de ce ratio : les patients avec un bas ratio (C-peptide urinaire/ creatinine urinaire) pré-thérapeutique ont une moins bonne réponse glycémique [50].

-Enfin, deux études japonaises de 2013 suggèrent l'effet bénéfique d'une insulinosécrétion conservée lors d'un passage à un analogue du GLP-1 en switch d'une insulinotérapie :

-Une sur 69 patients, montre que lors d'un changement de traitement avec arrêt de l'insuline et mise en place de liraglutide en monothérapie, une valeur de C-peptide mesuré à 60 min après un repas, avec pour valeur seuil supérieur à 2.9ng/ml (0.96nmol/l) est un facteur prédictif de réussite. L'efficacité était jugée sur la comparaison de la somme des glycémies sur 3 jours après le switch [51].

-L'autre sur 184 patients, où ils ont essayé de caractériser rétrospectivement les paramètres d'insulinoséretion qui pourraient prédire l'efficacité lors d'un switch thérapeutique avec passage de l'insuline à un analogue du GLP-1. L'article montre une perte de poids et une réduction de l' HbA1c significative lors du changement thérapeutique pour les patients avec une capacité d'insulinosécrétion conservée. (Prédit selon l'étude par un indice GST- **Δ**CPR supérieur à 1.34 ng/mL (0.45nmol/L) qui est la variation du C-peptide après test au glucagon). Néanmoins, les critères d'efficacité n'étaient pas précisément établis [52].

V.2 Concordances de nos résultats avec les autres études.

Concernant les données cliniques et socio démographiques, nous ne retrouvons pas de facteurs prédictifs d'efficacité. Seul le niveau d'HbA1c est retenu comme facteur prédictif significatif d'efficacité avec dans le groupe répondeur, une HbA1c initiale supérieure en moyenne de 1%.

Nos résultats sont en adéquation avec les résultats des études précédentes [45 ,46], ainsi qu'avec une méta-analyse regroupant 61 études qui a montré qu'une HbA1c initial basse diminué l'efficacité d'un traitement par 1 des 5 antidiabétiques oraux usuels utilisé en monothérapie ou en association [53].

Concernant l'insulinosécretion, nous avons démontré que pour la valeur du C-peptide basale, il existe une différence significative entre les 2 groupes : répondeurs et non répondeurs. Notre critère principal est donc un facteur prédictif d'efficacité : Les patients avec un niveau de C-peptide de base plus élevé répondent mieux au traitement**.**
Cela n'était qu'une tendance non significative dans d'autres études [49].

Fort des résultats significatifs sur le C-peptide basal ,nous avons déterminé une valeur seuil permettant de différencier les patients répondeurs et non répondeurs, nous avons obtenu une valeur de C-peptide basal de 0.48nmol/l avec une sensibilité à 92% et une spécificité à 41%.

D'autre part, notre étude n'a pas montré de différence significative au niveau du C-peptide stimulé après test au glucagon entre les 2 groupes. Cependant, on remarque que la valeur du C-peptide stimulé est plus élevée dans le groupe répondeur (1.66±0.70 vs 1.30 ±0.73). Cette tendance a été retrouvée, de façon significative dans d'autres études sous forme de C- peptide post prandial et même d'incrément du C-peptide après stimulation ,ce qui n'est pas constaté dans notre étude [51,52].

Enfin, le fait que le sous-groupe de patient avec un traitement préalable par insuline, répond moi bien au traitement de façon significative (p=0.0059) peut s'expliquer par le fait que ces patients qui requièrent de l'insuline sont plus insulinopéniques et de ce fait répondent moins bien aux analogues du GLP-1.
Dans ce sous-groupe du fait d'un échantillon trop restreint (n=25), nous n'avons pu mettre en évidence des valeurs seuils de C-peptide basales ou après stimulation discriminantes.

V. 3 Limites de ces études.

Toutes ces études se heurtent, à différents problèmes, compliquant l'identification de facteurs prédictifs:

-Les critères définissant la réponse thérapeutique au traitement divergent selon les études, de ce fait, il est difficile de comparer des facteurs prédisant d'une réponse définie différemment selon les études.

Dans notre étude, les critères de définition ont été ceux retenus par les sociétés savantes, en particulier du NICE, à savoir une HbA1c < 7% ou diminution de plus de 10% comparativement à l'HbA1c basale [54].

-Concernant la mesure de l'insulinosécretion, notamment lors des tests dynamiques, à partir des index précédemment cités, leur utilisation pour prédire de la réponse thérapeutique est mal codifiée et a été critiquée [55].

- Les populations étudiées dans ces études sont hétérogènes, dans notre cas, l'IMC de la population étudiée est nettement supérieur aux études japonaise (31 vs 25.7 et 24).

Intrinsèquement, notre étude a souffert d'un biais de sélection, avec 12 perdus de vus malgré des relances et de 7 données manquantes du fait d'erreurs techniques ou d'omission lors des bilans.

Cette étude bi centrique s'est faite sur des patients réunionnais avec leurs particularités vues précédemment, la population ainsi étudiée n'est pas représentative de la population générale, mais spécifique de par ses caractéristiques génétiques, anthropométriques, culturelles.

Le recueil des données, portant sur des notions descriptives non mesurées (âge, sexe, durée du diabète, traitement en cours) ou celles mesurées (poids, TA, tour de taille) ainsi que les valeurs analysées en laboratoire ne laisse que peu de place à un éventuel biais de mesure ou d'information du fait des dossiers informatisés des patients et des mesures réalisées avec le même appareil selon le centre .

L'observance des patients n'a pu être strictement vérifiée mais du fait de l'éducation du patient au traitement injectable afin de s'autonomiser et de son adhésion au soin on est en droit de penser que le traitement a été correctement pris. De plus des consultations rapprochées (à MO, M1, M3) permettaient de s'assurer de la poursuite et de la bonne prise du traitement.

V.4 Performances de nos résultats et application pratique.

Cette étude prospective, bicentrique sur une cohorte de 94 patients, a prouvé de façon significative que **l'HbA1C initiale** et la valeur du **C-peptide basale** sont 2 critères prédictifs d'efficacité avec respectivement p=0.018 et p=0.007.

Nous avons ensuite établi une valeur seuil de **C-peptide basal de 0.48nmol/l** avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 41%. (Aire sous la courbe est de 0,70 avec un intervalle de confiance à 95 % [0,56-0, 83]).

Pour rappel, La **sensibilité(Se)** d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. La **spécificité(Sp),** elle, mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

Dans notre étude, nous avons fait le choix d'une valeur avec une forte sensibilité. Cela s'explique, en pratique, par la préférence de ne pas passer à côté des répondeurs, au détriment de non répondeurs traités mais que l'on identifiera avec l'évolution de l'HbA1c.

Sp = 41% : 41% de non-répondeurs ont un test négatif (VN) et 59% de non-répondeurs ont un test positif (FP). Se = 92% : 92% de répondeurs ont un test positif (VP) et 8% de répondeurs ont un test négatif (FN).

Seulement 8% des répondeurs ont un test négatif et ne seront pas traités. 59% de non-répondeurs seront traités, mais seront repérés secondairement par la réévaluation de l'HbA1c à 3 mois.

Après avoir vu la validité intrinsèque (Se et Spe) de ce test, il est intéressant de voir les valeurs prédictives de celui-ci.

Pour cela, on calcule les valeurs prédictives positive (VPP) et négative(VPN)

La VPP mesure la probabilité d'être répondeur si le test est +, inversement la VPN est la probabilité d'être non répondeur si le test est -.

- VPP = VP/ (VP+FP)= 60.9
- VPN= VN/ (VN+FN)= 83.6

On obtient un test avec une forte VPN et une VPP moyenne, ce qu'on peut traduire par *l'information est valable si le test est négatif mais moins fiable si le test est positif*.

Le diabète étant de forte prévalence, la VPP s'améliore pour une même sensibilité et spécificité.

De même, un autre indice : le rapport de vraisemblance (RV) positif et négatif, il combine la sensibilité et la spécificité en un seul nombre et apparait comme un indice de synthèse. Il indique dans quelle mesure le résultat du test réduit l'incertitude du diagnostic :

Un rapport de vraisemblance positif (RV+) indique dans quelle mesure il est plus probable qu'une personne répondeuse obtienne un résultat positif, comparativement à une personne non répondeuse. Plus il est élevé plus le test apporte des infos intéressantes (il varie de 0 lorsque la sensibilité est nulle et tend vers l'infini lorsque la spécificité s'approche de 1).

Dans notre étude : RV+ = Se / (1-Sp) = 155

On a si la personne est répondeuse, 155 fois plus de chance d'avoir un test +,

Un rapport de vraisemblance négatif (RV-) indique dans quelle mesure il est plus probable qu'une personne non répondeuse obtienne un résultat négatif, comparativement à une personne répondeuse.

Dans notre cas, RV- = (1-Se)/ Sp = 0,19

On a si la personne n'est pas répondeuse, 5 fois plus de chance d'avoir un test - .

Néanmoins, notre échantillon n'étant pas représentatif de la population générale de diabétiques, il est difficile de faire une extrapolation fiable.
Puisque ces indices (valeurs prédictives et rapports de vraisemblance) sont à mettre en parallèle avec la prévalence. Car contrairement à la sensibilité et à la spécificité d'un test, ces valeurs varient en fonction de la prévalence dans la population où l'on utilise le test.

Ainsi on obtiendra des résultats différents si on prend des patients admis dans un service de diabétologie que si on teste des patients en médecine générale par exemple; la sensibilité et la spécificité resteront en revanche les mêmes,

Ces tests donneront en quelque sorte une prévision sur le rendement du test mais en aucun cas sur la signification d'un test positif ou négatif au niveau individuel.

Nos résultats mettent en évidence l'intérêt de l'évaluation de la sécrétion d'insuline avant le début du traitement par liraglutide par la mesure du C-peptide à l'état basal qui est un facteur prédictif de succès.

En cas de C-peptide basal inférieur à notre valeur cut-off de 0.48nmol/l, la réponse au traitement apparait comme très incertaine. De même une valeur supérieure, ne permettant pas d'assurer la réponse au traitement, il est indispensable de réaliser un suivi et une réévaluation de son efficacité avec la mesure de l HbA1c afin d'éviter un traitement prolongé inutile.

D'autre part, notre étude ne retrouvant pas de valeur discrimante concernant les valeurs de C-peptide après stimulation, l'intérêt de la réalisation de ces tests parait incertaine.

Enfin, dans le groupe des non-répondeurs (n= 17), 11 patients (65%) avaient déjà reçu de l'insuline ce qui montre bien que la prise d'insuline préalable est un facteur prédictifs négatifs (p=0 .0059).

En pratique, la prescription d'analogue de GLP-1 qui est une recommandation préalable à l'insuline sera d'efficacité supérieure si cette dernière n'as pas été démarrée, si c'est le cas un switch reste de mise si l'équilibre glycémique n'est pas atteint sous insulinothérapie, d'autant plus si une prise de poids importante est constatée sous insuline. Cela, en l'absence de signes d'insulinopénie et avec une auto-surveillance glycémique renforcée

Pour le praticien, en général, deux situations se présenteront à lui : soit le patient est naïf d'insuline, avant l'introduction de liraglutide, le dosage du peptide-C peut s'avérer intéressante ou alors le patient est sous insuline, dans ce cas, nous n'avons pas mis en évidence de seuil de C-peptide basal du fait d'un effectif réduit. Comme dit, ci-dessus, un switch reste de mise notamment devant une prise de poids sous insuline.

En raison de données insuffisantes et disparates dans la littérature, nos résultats mériteraient d'être testés dans d'autres populations afin de confirmer l'apport de la mesure du C-peptide basal comme aide à la décision thérapeutique.
Dans le futur, d'autres pistes pour prédire l'efficacité des analogues du GLP-1 sont à envisager, notamment le fait que la réponse serait influencée par la présence de certains polymorphismes au niveau du gène récepteur du GLP-1 [56].

VI/ CONCLUSION

Optimiser la stratégie thérapeutique des patients atteints de diabète de type 2, aux vues de la prévalence de cette pathologie, des complications qu'elle entraîne, ainsi que des dépenses de soins en lien avec celle-ci, est fondamental.

Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique à la disposition du praticien s'est amplifié avec l'arrivée des médicaments agissant sur la voie des incrétines, dont les analogues du GLP-1, et plus particulièrement le liraglutide (victoza ®).

Dans le cadre de patients rentrant dans les indications d'une utilisation d'analogue de GLP-1, cette optimisation repose sur l'éducation du patient, son adhésion au traitement mais aussi sur l'identification des facteurs prédictifs d'efficacité permettant une stratégie thérapeutique personnalisée.

Nous avons donc étudié ces facteurs prédictifs d'efficacité. Pour cela, nous avons menés une étude prospective sur 94 patients recrutés dans 2 centres hospitaliers de l'île de la Réunion durant 3 mois.
En fonction de la réponse au traitement, 2 groupes sont apparus : les répondeurs (n=55) et les non répondeurs (n=17). On a alors comparé dans ces 2 groupes, les paramètres d'insulinosécrétion, d'insulinorésistance et des paramètres biologiques et anthropométriques.

Les résultats confirment l'impact indéniable de l'HbA1c initiale retrouvée dans d'autres études et renforce l'utilité de mesurer la valeur basale de C-peptide qui se révèle être un facteur prédictif positif de la réponse au traitement par agoniste du récepteur GLP-1.

Nous avons mis en évidence qu'une valeur de C-peptide basal inférieur à 0.48mmol/l, est prédictive d'échec thérapeutique avec une sensibilité de 92% et spécificité 41%. Au-delà de cette valeur, la réponse thérapeutique doit être suivie à l'aide de la mesure de l'HBA1c de contrôle.

Le test de stimulation ne semble pas être le meilleur facteur de prédiction par rapport aux valeurs basales de C-peptide.

Par ailleurs, l'âge, le poids, IMC, ancienneté du diabète, l'insulinorésistance mesurée par l'HOMA-IR, ne se sont pas révélés comme des facteurs prédictifs d'efficacité, contrairement à l'insuline comme traitement préalable, qui elle est un facteur prédictifs négatifs : ces patients répondent moins bien à un traitement par liraglutide.

Ces résultats mériteraient d'être testés dans d'autres populations et s'ils venaient à être confirmer, l'utilisation du C-peptide basal serait une aide à la décision thérapeutique en cas d'échec du traitement oral.

VII/BIBLIOGRAPHIE

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

[2] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).

[3] Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique, stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, 2013, [internet] disponible sur : http://www.has-sante.fr/

[4] American Diabetes Association .Standards of Medical Care in Diabetes—2013 [internet] disponible sur: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full

[5] Jean-Philippe Bastard, Bernard Hainque .Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulinorésistance périphérique .Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 7, Numéro 6, 365-74, Juin - Juillet 1995, Mini-revues

[6] Guillausseau PJ. Anomalies de l'insulinosécrétion et diabète de type 2 : données récentes. Diabete Metab 1994 ; 20 : 325-9.

[7] Papin.J .Bases moléculaires de défaults sécrétoires des cellules β -pancréatiques lors de la glucotoxicité . [Thèse pour le doctorat Spécialité : Biologie cellulaire et Physiopathologie].Bordeaux Université 1,2009.

[8] Poitout, V. and R. P. Robertson (2008). "Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction." Endocr Rev 29: 351-66

[9] World Health Organization .Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva , 2009 [internet] disponible sur: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/

[10] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.

[11] Association Française des Diabétiques. Evolution des chiffres du diabète en France ,2013 [internet] disponible sur : http://www.afd.asso.fr/diabete/chiffres-france

[12] Bernede-Bauduin Claire, ORS Réunion. Le diabète à La Réunion. Tableau de Bord. 2012.

[13] Favier F., Jaussent I., Le Moullec N. et al. Prevalence of Type 2 Diabetes and central adiposity in La Réunion Island - Etude REDIA. Diabetes Res Clin Pract, 2005 ; 67(3) :234-42.

[14] Cécile Fournier, Amélie Chabert, Helen Mosnier-Pudar, et al. Le rapport Entred, 54 p , 2012 [internet] disponible sur : http://www.inpes.sante.fr/etudes/entred.asp

[15] Emilie Nartz, Maladies endocriniennes et diabète, Quels « coûts » pour la population réunionnaise ? Rapport Final, chargée d'études au CIC-EC de La Réunion, 2006

[16] Eliezer.H .Rapport de l'ARS: Agence Régionale de la Santé et DAAF: Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt de la Réunion.2013 [internet] disponible sur : http://www.slate.fr/life/77850/sucre-dom-obesite-diabete-guyane-guadeloupe-reunion#retour2

[17] Favier F., Rachou E., Ricquebourg M., Fianu A. Comportements alimentaires et activité physique des Réunionnais. Etude RECONSAL. INSERM-ORS Réunion. 2002.

[18] H. King, M. Rewers, Diabetes in adults is now a Third World problem, The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group, Bull. World Health Organ. 69 (1991) 643–648.

[19] Association Française des Diabétiques .Quels sports ou quelles activités physiques pratiquer avec un diabète de typa 1 ou 2 ? [Internet] disponible sur : http://www.afd.asso.fr/diabetique/activite-physique/pratiquer

[20] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Item 233, Diabète sucré de type2 de l'enfant et de l'adulte. Mise à jour 2004

[21] Jarvis CI, Cabrera A, Charron D. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for type 2 diabetes mellitus. Source MCPHS University, School of Pharmacy-Worcester/Manchester, Worcester, MA, USA.2013

[22] Garin A. Les Gliptines et leur toxicité : Revue de la littérature, [thèse pour le doctorat en Médecine]. Université Paris Diderot-Paris 7. 2012[internet] disponible sur : http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3658_GARIN-THESE.pdf

[23] Haute Autorité de Santé, Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 – Cas général ,2013 [internet] disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics_diabete_type_2.pdf

[24] Société Francophone du Diabète. Présentation de la traduction par la Société Francophone du Diabète de la prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. 2012

[25] Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, et al. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ2012; 344:e1369

[26] BASTARD J-P, Les index d'insulinorésistance chez le diabétique, 2011. [Internet] disponible sur : http://www.endocrinologie-paris6.com/507_p_22922/jean-philippe-bastard.html

[27] J-P BASTARD et R. RABASA-LHORET, chapitre 3 « Mesurer l'insulino-résistance » p90-97 Traité de diabétologie, 2édition, Médecine-Sciences Flammarion, 2009.

[28] Rufener .C, Auckenthaler.R. Résistance à l'insuline : indice HOMA, 2005 [Internet] disponible sur : http://sky2.ch/Doc/resistance_insuline_HOMA_F.pdf

[29] Antuna-Puente B. et al. How can we measure insulin sensitivity/resistance? 2011, 37:179-188.

[30] Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. Diabetes Metab 1996; 22: 397-406

[31] Picardi A and al. Dynamic tests in the clinical management of diabetes. J Endocrinol Invest. 2003, 26 :99-106).

[32] Dictionnaire VIDAL. VICTOZA 6 mg/ml sol inj en stylo, Mise à jour :2013 [internet] disponible sur http://www.vidal.fr/Medicament/victoza-94254.htm

[33] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et coll. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes 2013 ; 2013, doi: 10.2337/db12-1686.

[34] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014 Jan; 16(1):48-56. doi: 10.1111/dom.12176. Epub 2013 Jul 28.

[35] European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes, Communiqué de presse EMA [archive] 26 mars 2013 [internet] disponible sur http://www.ema.europa.eu/ema/

[36] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009;26:268-78.

[37] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32:84-90.

[38] Zinman B, Gerich B, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Care. 2009;32:374:1224-30.

[39] Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz, et al. Liraglutide vs insulin glargin and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2009;52:2046-65.

[40] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide, once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26 week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374:39-47.

[41] Pratley RF, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptine for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26 week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;375:1447-56.

[42] Schmidt WE, Gough S, Masbad S, et al. Liraglutide, a human GLP-1 analogue, lowers HbA1c independant of weight loss. Diabetologia. 2009;52(Suppl 1):S 289.

[43] Fonseca V, Falahati A, Zychma M, et al. A meta-analysis of six clinical trials demonstrates that the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure. Diabetologia. 2009;52(Suppl 1):S 299.

[44] Haute Autorité de Santé .ASMR de la Commission de la Transparence :VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo pré rempli . 2009 [internet] disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf

[45] Anderson SL, Trujillo JM, McDermott M, Saseen JJ. Determining predictors of response to exenatide in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc 2012;52:466-71.

[46] Preumont et al. Six-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. Diabetes Metab 2010, 36: 293-298

[47] Burcelin R. GLP-1: What is known, new and controversial in 2010? Diabetes Metab 2010, 36 :503-9

[48] Ratner R et al, Identifying predictors of response to liraglutide in type 2 diabetes using recursive partitioning analysis; presented at European Association for the Study of Diabetes 2012.

[49] Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. Diabetes Care 2007;30:2767-72.

[50] Thong KY, McDonald TJ, Hattersley AT, Blann AD, Ramtoola S, Duncan C, Carr S, Adamson K, Nayak AU, Khurana R, Hunter SJ, Ali A,Au S, Ryder RE. The association between postprandial urinary C-peptide creatinine ratio and the treatmentresponse to liraglutide: a multi-centre observational study.

[51] Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes.J

[52] Usui R, Yabe D, Kuwata H, Fujiwara S, Watanabe K, Hyo T et al. Retrospective analysis of safety and efficacy of insulin-to-liraglutide switch in Japanese type 2 diabetes : A caution against inappropriate use in patients with reduced B-cell function. J Diabetes Invest 2013;4:585-593

[53] Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, Holmboe ES, Inzucchi SE. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. Diabetes Care 2006;29:2137-9.

[54] National Institute for Health and Clinical Excellence. *(*2009*)* NICE Clinical Guideline 87: Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. [internet] disponible sur http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf.

[55] Viikari J, Rönnemaa T, Koskinen P. Glucagon-C-peptide test as a measure of insulin requirement in type 2 diabetes: evaluation of stopping insulin therapy in eleven patients. Ann Clin Res 1987;19:178-82.

[56] Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, Zinsmeister AR, Camilleri M, Giesler PD, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in non diabetic subjects: a pilot study. Diabetes Care 2010;33:2074-6.

VIII / ANNEXES

Annexe 1 : Feuille de recueil de données

CAS n° **Date de la visite :**

Etude insulinosécrétion / analogue du GLP1
VISITE T0

Nom : Prénom : DDN :

Age : Sexe :

Date de découverte du diabète : Poids maximal :

Traitements poursuivis avant l'introduction d'analogue du GLP-1 (nom, posologie, horaire des prises, date d'introduction si connue) :

Poids : Taille : BMI : Tour de taille :

PAS/PAD :

Données biologiques :

HbA1C	Gly T0	C-Peptide T0	Gly après glucagon	C-peptide après glucagon	Insulinémie à jeun	CT	Tg	HDLc	LDLc

UNITES : Glycémie = mmol/l ; C-peptide = nmol/l (1 nmol/l = 3 ng/ml) ; Insulinémie = mU/l ; CT et Tg = mmol/l.

Traitements prescrits (nom, posologie, horaire des prises

CAS n° **Date de la visite :**

Etude insulinosécrétion / analogue du GLP1
VISITE T1 mois

Nom : Prénom : DDN :

Traitements poursuivis (nom, posologie, horaire des prises) - Noter modifications effectuées s'il y a lieu :

Poids : Taille : BMI : Tour de taille :

PAS/PAD :

Evènements indésirables :
Hypoglycémies :
Nb d'hypoglycémies ≤0,6 g/l :
Nb d'hypoglycémies sévères :

Troubles digestifs :
Diarrhées O / N ; vomissements O / N ; douleurs abdominales O / N

Poursuite de l'étude :
oui non (motif)

CAS n° **Date visite :**

Etude insulinosécrétion / analogue du GLP1
VISITE T3 mois

Nom : Prénom : DDN :

Traitements poursuivis (nom, posologie, horaire des prises) - Noter modifications effectuées s'il y a lieu :

Poids : Taille : BMI : Tour de taille :

PAS/PAD :

Evènements indésirables :
Hypoglycémies :
Nb d'hypoglycémies ≤0,6 g/l :
Nb d'hypoglycémies sévères :

Troubles digestifs :
Diarrhées O / N ; vomissements O / N ; douleurs abdominales O / N

HbA1C	Gly T0	C-Peptide T0	Gly après glucagon	C-peptide après glucagon	Insulinémie à jeun	CT	Tg	HDLc	LDLc
	X	**X**	**X**	**X**	**X**				

UNITES : Glycémie = mmol/l ; C-peptide = nmol/l (1 nmol/l = 3 ng/ml) ; Insulinémie = mU/l ; CT et Tg = mmol/l.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Objectifs. - Le but de l'étude est de mettre en évidence des facteurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement par analogue du GLP-1 chez des patients diabétiques de type 2.

Méthode. - 72 patients ont été étudiés et répartis en 2 groupes en fonction de la réponse thérapeutique 3 mois après initiation d'un traitement par analogue du GLP-1. Des facteurs anthropométriques (ancienneté du diabète, poids, IMC) et biologiques (HbA1C initiale, C-peptide basal et stimulé après test au glucagon, HOMA-IR) ont été étudiés. L'objectif primaire est d'étudier le lien entre la valeur de C-peptide basale et après stimulation par le glucagon réalisé avant mise en place du traitement par analogues du GLP-1 et la réponse thérapeutique à 3 mois.

Résultats. - La valeur de C-peptide basale est significativement supérieure dans le groupe répondeur par rapport au groupe non répondeur (1.1 nmol/l $\pm$ 0.5 vs 0.7 $\pm$ 0.4, p=0.018). La valeur de C-peptide après test au glucagon est plus élevée dans le groupe répondeur mais de façon non significative (1.7 $\pm$ 0.7 vs 1.3 $\pm$ 0.7, p = 0.08). Les critères démographiques et cliniques ne sont pas différents en fonction de la réponse thérapeutique. L'HbA1c initial était plus élevé dans le groupe répondeur.

Conclusion. – Le C-peptide basal est un facteur permettant de prédire la réponse à un traitement par les analogues du GLP-1. La réalisation d'un test au glucagon n'apporte pas de résultats supplémentaires par rapport au C-peptide basal.

Mots clés : analogues du GLP-1, diabète de type 2, C-peptide, test au glucagon.

ABSTRACT

Short title: Predictors of response to GLP-1 agonists

Objective: The study aimed to determine predictors of efficacy of a treatment with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetic patients.

Research design and Methods: 72 patients with type 2 diabetes were investigated and divided in two groups according to their therapeutic response three months after initiation of GLP-1 receptor agonists treatment. Anthropometric parameters (diabetes duration, weight, BMI) and biological parameters (initial HbA1c, basal and glucagon stimulated C-peptide, HOMA-IR) were collected. Primary endpoint was to evaluate the link between basal and glucagon stimulated C-peptide values before initiation of a GLP-1 receptor agonists treatment and the therapeutic response after 3 months of treatment.

Results: Basal C-peptide values are significantly higher in the responder patients (1.1 ± 0.5 nmol/l vs 0.7 ± 0.4 nmol/l, p = 0.018). Glucagon-stimulated C-peptide values are higher in the responder patients but the difference is not significant (1.7 ± 0.7 nmol/l vs 1.3 ± 0.7 nmol/l, p = 0.08). Anthropometric and clinical variables were not significantly different between the 2 groups. HbA1c was higher in the responder group.

Conclusion: Basal C-peptide value is a predictor of GLP-1 receptor agonist' treatment response. Stimulatory test as glucagon test does not appear to be a best predictor compared to C-peptide basal values.

Key words: GLP-1 receptor agonists, type 2 diabetes, C-peptide, glucagon test.