



**HAL**  
open science

# Suivi de la prescription des analogues du GLP-1 chez le diabétique de type 2

Pierre Dumont

► **To cite this version:**

Pierre Dumont. Suivi de la prescription des analogues du GLP-1 chez le diabétique de type 2. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01110729

**HAL Id: dumas-01110729**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110729>**

Submitted on 28 Jan 2015

**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.

**UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**FACULTE DE MEDECINE & DES SCIENCES DE LA SANTE**

\*\*\*\*\*

**Année 2014**

THÈSE DE  
DOCTORAT en MEDECINE

**DIPLOME D'ETAT**

Par

**M. DUMONT Pierre**

Né le 18 août 1983 aux Ulis (Essonne, 91)

Présentée et soutenue publiquement le 12 février 2014

SUIVI DE LA PRESCRIPTION DES ANALOGUES DU GLP-1 CHEZ LE DIABÉTIQUE DE  
TYPE 2

Président : Mme le Professeur KERLAN

Membres du Jury : M. le Professeur CARRE

M. le Professeur RICHE

Mme le Docteur BLANCHARD



## Serment d'Hippocrate

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

## Remerciements

A Mme le Professeur Kerlan, présidente du jury

Pour avoir accepté de présider cette thèse, pour les corrections effectuées, ainsi que pour l'aide apportée dans la recherche d'un statisticien.

A M. le Professeur Carre, membre du jury

Pour avoir accepté de participer au jury et pour m'avoir orienté dans la recherche de quelqu'un à même de pratiquer les statistiques dont vous semblez si friand.

A M. le Professeur Riche, membre du jury

Pour avoir accepté de participer au jury, pour le café proposé et les marques d'encouragements transmises par votre secrétaire, Mme Bourgeois.

A Mme le Docteur Blanchard, directrice de thèse

Pour tous vos enseignements pendant ce semestre en endocrinologie sur Quimper, pour m'avoir montré que plus j'en apprend sur le diabète plus il me reste à en apprendre, et pour votre engagement sur tout le nyctémère dans cette thèse.

A M. Morin Jean-François

Pour sa gentillesse et sa modestie, qui a su me faire toutes les stat en un temps record alors que j'étais bien embêté, même si ça reste un peu flou pour moi ces histoires de Wilcoxon et autres noms imprononçables. Et pour les qualités lyriques indéniables et peu connues.

A la famille :

Mes parents, qui toujours m'ont fait croire que tout est possible avec un peu d'optimisme et qu'ils ne voyaient pas pourquoi je n'y arriverai pas, d'ailleurs pourquoi stresser ?

A Sophie, que je suis fier d'avoir rapporté chez les Dumont, même si elle m'a exilé à l'Ouest (rien de nouveau) et qui a ~~plus~~ probablement autant stressé que moi pour cette thèse tout en me soutenant à chaque instant. Promis je vais essayer de ne pas oublier trop de choses ! Si je n'oublie pas cette promesse... Je t'aime !

A JP, Gaby et Claire, pour qui je suis, à n'en pas douter, un frère aîné incroyable, et qui sont eux aussi tout aussi incroyables (même si je ne vais pas le dire trop fort, faut pas pousser quand même). En revanche, votre plat de lentilles c'est non merci.

A Pascal et Françoise, les jolis-parents, qui m'ont fait découvrir l'hospitalité bretonne, accepté chez les Le Stum avec toutes les coutumes associées (comment ça du beurre avec le fromage ? Et avec le kouign ? Ma Doué, moi je peux pas !) et qui ont bien stressé pour la thèse (habitude familiale semble-t-il...).

A Dad et Grand-Père, qui nous montrent la voie, chacun à sa manière, Dad en courant partout et Grand-Père par ses écrits.

A Mathieu, pour toutes ses explications sur la façon d'utiliser excel, de présenter les données, ses discours scientifiques (auxquels on ne comprend pas toujours tout) et surtout les séances de body ! Ainsi qu'à Marie, pour sa bonne humeur et les friandises de Noël. Sans oublier le futur bébé qui va bientôt débarquer et changer la donne.

A tous les oncles et tantes, cousins/cousines, que je vois peu mais toujours avec plaisir et qui savent ce que c'est que de vraies réunions de famille comme on les aime.

A Jiwon, qui entrera certainement dans la famille, et qui peut-être en capturera Gaby.

A Laurent, parce que depuis toutes ces années ça fait un bail et que revenir sur Paris c'est aussi pour te voir. Parce que tu sais toujours quel bouquin me plaira. Quand à tes idées de théâtre, c'est cool mais au final je n'y vais jamais... Un jour peut-être ?

A Hong-Hoa, qui supporte Laurent, et pour toutes les discussions « animées » qu'on a pu avoir. Ou comment dire ? Pompolopom pom pom ?

A Jérémy, qui a su planter le long des allées des cerisiers du Japon et jeter de la poudre aux yeux des gens. Et me bassiner avec ça, entre deux commentaires lubriques. Mais j'en redemanderai presque (enfin, pas trop non plus hein ?) ; dommage que tu sois si loin.

A Mathilde, depuis les amphis en P1, ça ne nous rajeunit pas mais on a passé de bons moments ! Et parce que tu as toujours des questions qui me font remettre en cause mes connaissances. La piscine, c'est quand tu veux ! Et râler sur les gens aussi ^^

A Marie-Charlotte, sacrée fillotte et éternelle fétarde, grâce à qui l'Oktoberfest n'est plus un mystère. Prost !

A Jérôme, que je vois peu mais toujours avec plaisir, pour les bons moments passés ensemble et pour son humour (enfin, pas toujours ;-).

A Xavier, big boss, qui m'a appris à être bon interne (du moins je le crois) et qui maintenant s'efforce de m'apprendre à être un globe-trotter accro au whisky... Part pas bosser trop loin !

A Pierre Guillermic, premier breton à m'avoir accepté et grâce à qui je me suis senti un peu moins seul au début pour savourer les repas à l'internat. J'ai quelques séries à te proposer si tu veux.

A Christophe, bientôt ponte de la gastro et expert es-échelle de Bristol, coureur de fond dans l'âme.

A Sébastien, Chloé, Sarah, qui m'accompagnent à la piscine pour quelques longueurs et qui supportent mes conseils lorsqu'ils ne peuvent plus aligner 3 brasses.

Et sans les oublier,

A Dominique qui pense pouvoir me « filer » sans arrière-pensée ses chers patients et à Catherine qui pourra enfin se passer de somnifères.

A Yves, qui maintenant va devoir me supporter de longues années je l'espère



A tous les co-internes qui ont subi mes blagues répétées, pas souvent drôles (selon eux), mais avec qui j'ai passé du bon temps.

A toute l'équipe d'endocrinologie et l'équipe de pédiatrie, médicale et para-médicale, où j'ai pu squatter les bureaux pour la thèse et avec qui les stages ont passé bien trop vite.

Enfin, à tous ceux que j'oublie mais que je rencontre avec plaisir.

A ces quelques patients sympathiques et charmants qui me font comprendre que j'ai bien choisi ma voie.

## Liste des abréviations

**ADO** : Antidiabétique Oral

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ATCD** : Antécédents

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**DIM** : Dossier Informatique Médical

**DPP-4** : Dipeptidyl Peptidase-4 enzyme

**EI** : Ecart Interquartile

**FdRCV** : Facteurs de Risque Cardiovasculaire

**FID** : Fédération Internationale du Diabète

**GIP** : Glucose-dependent Insulinotropic peptide

**GLP-1** : Glucagon-Like peptide-1

**HbA1C** : Hémoglobine glyquée

**HTA** : Hypertension Artérielle

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

# Introduction

Pathologie de plus en plus fréquente, le diabète de type 2 pourrait concerner 10% de la population mondiale d'ici 2035 selon la Fédération Internationale du Diabète (FID).

Son incidence est en constante augmentation, particulièrement dans les pays en voie de développement avec l'adoption d'un mode de vie occidental <sup>(1)</sup>.

Le diabète de type 2 se définit par une hyperglycémie chronique, secondaire à l'insulinorésistance de l'organisme de l'individu atteint ainsi qu'à la perte progressive de la fonction sécrétoire des cellules bêta pancréatiques.

L'insulinorésistance fait généralement suite à un mode de vie responsable d'un surpoids ou d'une obésité. Pour que l'hyperglycémie se développe, il faut aussi un dysfonctionnement des cellules alpha et bêta pancréatiques, génétiquement déterminé, qui empêchera l'adaptation insulinique à la glycémie et ne compensera plus l'insulinorésistance.

Les données actuelles sur le diabète de type 2 évoquent donc un dysfonctionnement plurifactoriel. Le dysfonctionnement bêta cellulaire est associé à une diminution de la masse cellulaire bêta pancréatique. Les cellules bêta ont de plus une sensibilité au glucose diminuée alors qu'elles restent sensibles aux autres stimuli.

Ce déséquilibre des cellules bêta diminue leur action inhibitrice normalement exercée sur les cellules alpha pancréatiques et est donc responsable de l'hyperglucagonémie observée dans le diabète de type 2.

Malgré le bon respect des règles hygiéno-diététiques, la majorité des patients va requérir à moyen ou long terme un traitement antidiabétique. Du fait de la dégradation progressive de la fonction sécrétoire insulinique la prise en charge thérapeutique d'un patient diabétique de type 2 nécessite une escalade thérapeutique tout au long de son évolution.

Cette prise en charge thérapeutique se justifie par les différentes complications possibles liées à l'hyperglycémie chronique et responsables à l'échelle de la population de dépenses de santé importantes, évaluées à 15 milliards d'euro en 2013 en France.

L'existence d'une corrélation forte entre le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) et le risque d'évènement vasculaire majeur en fait le principal critère de surveillance biologique des patients diabétiques <sup>(2)</sup>.

## **I. Intérêt du traitement intensif dans le diabète de type 2**

En 1998, le groupe de R. Holman publia une première étude UKPDS portant sur la comparaison d'un traitement intensif versus un traitement conventionnel chez 5000 patients diabétiques nouvellement diagnostiqués, avec un objectif d'HbA1C inférieur à 7% et l'intensification du traitement tous les six mois si l'objectif n'était pas atteint.

Cette première phase, portant sur un suivi de 10 ans, a montré une différence de 0.9% d'HbA1C entre les deux groupes, en faveur du groupe traité de façon intensive, ainsi qu'une réduction significative à 10 ans des complications micro-angiopathiques de 30% environ. Il existait de même une tendance à la réduction des complications macro-angiopathiques dans le groupe traité de façon intensive sans être significative sur le plan statistique.

Les conclusions de l'étude modifièrent la prise en charge des patients diabétiques en faveur d'une majoration plus rapide du traitement, avec intensification de celui-ci tous les 6 mois en l'absence d'amélioration suffisante de l'HbA1C. En raison d'un arsenal thérapeutique alors limité, comprenant essentiellement les sulfamides ou la metformine, le recours à l'insuline en troisième intention pouvait être plus précoce.

L'intensification du traitement par l'insuline faisait déjà face à l'image négative qu'elle véhiculait, pourvoyeuse d'hypoglycémies, responsable d'une prise de poids parfois importante, facteurs limitant tant auprès des patients que de certains cliniciens. De plus, son mode d'administration par injection sous-cutanée rebute un certain nombre de patients et exige l'apprentissage de l'autocontrôle des glycémies capillaires.

La deuxième phase de l'étude, portant sur un suivi de 10 ans des patients de la première phase, montra le maintien de l'effet bénéfique du traitement intensif précoce concernant les complications microvasculaires, et ce quelle que fut l'évolution de l'HbA1C. De plus, il apparaît alors un bénéfice significatif portant sur le risque de complications macrovasculaires et notamment sur le risque d'infarctus du myocarde chez les patients ayant bénéficié initialement du traitement intensif.

Cette deuxième phase montre donc l'effet « mémoire glycémique » traduisant un bénéfice vasculaire à long terme du contrôle précoce et intensif de la glycémie <sup>(3, 4, 5)</sup>.

En 2008 fut publiée l'étude ACCORD. Cette étude comparait le traitement intensif versus le traitement conventionnel chez 10.000 patients diabétiques depuis 10 ans, avec un

objectif d'HbA1C inférieur à 6% et l'intensification mensuelle du traitement si l'objectif glycémique n'était pas atteint.

L'étude ACCORD fut arrêtée prématurément en raison d'un excès de mortalité toutes causes confondues dans le groupe traitement intensif. Cet excès de mortalité fut initialement mis sur le compte d'une plus forte proportion d'hypoglycémies, notamment d'hypoglycémies majeures, hypothétiquement pourvoyeuses de troubles du rythme cardiaque <sup>(6)</sup>, auxquelles se surajoutait une prise de poids importante, facteur de surmortalité évoqué. Actuellement il semblerait que cet excès de mortalité serait plus à mettre sur le compte de l'intensification trop rapide du traitement.

Cette étude majora donc la crainte des effets secondaires telle que l'hypoglycémie, particulièrement redoutée par les patients et un certain nombre de cliniciens ce qui rendit difficile la mise en place des traitements antidiabétiques hypoglycémifiants dont l'insuline est le principal représentant. Il faut cependant différencier les hypoglycémies dites bénignes, qui influent sur la qualité de vie par leur présentation clinique, des hypoglycémies sévères, qui nécessitent l'intervention d'une tierce personne pour aider le patient à retrouver une glycémie normale et qui grèvent le pronostic vital tout en représentant un coût important de prise en charge.

En 2008 fut de même publiée l'étude ADVANCE, comparant un traitement conventionnel à un traitement intensif chez 10.000 diabétiques de type 2 depuis 8.5 ans, avec pour objectif une HbA1C inférieure à 6.5% et une intensification du traitement plus modérée que dans l'étude ACCORD. Les résultats sont en faveur d'une réduction significative des événements microvasculaires, essentiellement pour la néphropathie, et macrovasculaires dans le groupe traitement intensif avec notamment une diminution du risque d'infarctus du myocarde bien que non significative. De plus, cette étude n'a pas montré de surmortalité toutes causes confondues dans le groupe traitement intensif, et ce malgré la présence d'un nombre d'hypoglycémies sévères, rares mais significativement plus nombreuses que dans le groupe traitement conventionnel <sup>(2)</sup>.

L'étude VADT, portant sur des patients diabétiques depuis au moins 10 ans, conclue en 2009 que l'approche intensive du contrôle de la glycémie chez les patients avec un diabète de type 2 ancien et mal équilibré ne majore pas le risque de décès, d'évènement cardiovasculaire majeur ou de complications microvasculaires <sup>(7)</sup>, et va donc dans le sens de la mémoire glycémique évoquée dans UKPDS.

Les résultats des deux études ADVANCE et VADT, en contradiction avec les résultats de l'étude ACCORD, et confirmés par d'autres études depuis, réconcilient avec l'approche intensive de la prise en charge des patients diabétiques et éclairèrent l'importance d'une approche personnalisée afin de modérer entre autres le risque d'hypoglycémie.

## **II. Approche thérapeutique du diabète de type 2**

Ainsi, l'approche thérapeutique du diabétique de type 2 est fondamentalement modifiée, la prise en charge se devant d'être adaptée au profil de chaque patient afin de définir un objectif propre à chaque individu.

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 répond à un ensemble de recommandations sur la démarche à déployer pour introduire le traitement le plus adapté <sup>(8,9)</sup>.

Ces recommandations sont fournies par les différentes organisations de santé, tant nationales que mondiales et proposent en général une approche orientée de l'introduction du traitement antidiabétique.

A toutes les étapes du traitement les mesures hygiéno-diététiques sont encouragées, les objectifs du traitement adaptés au profil du patient.

Ainsi, au-delà de 3 à 6 mois de prise en charge avec une hémoglobine glyquée n'atteignant pas l'objectif (dans la majorité des cas devant être inférieure à 7%), le traitement médicamenteux doit être modifié <sup>(8)</sup>.

Les objectifs du contrôle de la glycémie sont d'éviter les symptômes aigus de l'hyperglycémie, d'éviter une glycémie instable dans le temps, de retarder voire de prévenir l'apparition des complications du diabète par un diagnostic précoce, de stopper les complications existantes présentes au moment du diagnostic, en évitant les effets secondaires.

L'apparition de nouveaux traitements antidiabétiques non insuliniques, agissant sur d'autres cibles (insulinorésistance, hyperglucagonémie) et/ou par des mécanismes différents que les traitements conventionnels, a permis à partir de 1995 d'enrichir l'arsenal thérapeutique disponible et de réfléchir à des prises en charge retardant le recours à l'insuline.

Le moindre risque d'hypoglycémie, dogme surtout après l'étude ACCORD de 1998, faisait de ces traitements des outils potentiellement utiles à un traitement ciblé personnalisé. Toutefois, surtout au décours de l'affaire « Médiator », leur rapport coût/efficacité/innocuité a été l'objet de nombreuses controverses parfois houleuses.

Les thiazolidinediones agissant sur l'insulino-résistance ont été retirées du marché français ; les incrétino-mimétiques (inhibiteurs de la DPP-4, agonistes du GLP-1) n'ont trouvé leur place dans les recommandations françaises que récemment en 2013.

## A. Système incrétine

Pour un même niveau de glycémie atteint, une charge orale en glucose stimule davantage la sécrétion d'insuline qu'une charge intraveineuse.

Cet effet décrit en 1962 par Kipris est ensuite rapporté à la sécrétion d'hormones effectuée par le tractus digestif, les incrétines, en réponse à la charge orale en glucose.

Les incrétines agissent comme des amplificateurs du signal lié au glucose (travaux de Hansen & col) et sont responsables de 50 à 70% de la sécrétion de l'insuline après un repas.

Les incrétines sont essentiellement représentées par le *glucagon-like-peptide (GLP-1)* et le *glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)*. Le GLP-1 est produit par les cellules neuroendocrines L de l'iléum et du colon sous deux formes à partir du gène du pro-glucagon : GLP-1 (1-37) et GLP-1 (7-36) sa forme prédominante <sup>(10)</sup> ; le GIP est élaboré par les cellules K du duodénum et jéjunum. Dans les deux cas, ils sont sécrétés rapidement après la prise alimentaire et rapidement dégradés (demi-vie de deux minutes environ pour le GLP-1 et de 7 minutes environ pour le GIP) par l'enzyme *dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)* exprimée dans l'endothélium vasculaire de nombreux tissus (depuis les cellules alpha et beta des îlots de Langerhans, au système nerveux central et périphérique, au cœur, à l'endothélium, aux reins, aux poumons ainsi qu'au tractus gastro-intestinal).

La stimulation de la sécrétion insulinaire des cellules bêta du pancréas par les GLP-1 et GIP se fait de façon glucose-dépendante, augmentée par l'hyperglycémie <sup>(11)</sup>. Le GLP-1 agit de plus sur les cellules alpha pancréatiques en diminuant leur sécrétion de glucagon,

il retarde la vidange gastrique et a un effet supprimeur direct sur les centres de contrôle de l'appétit<sup>(11)</sup>.

Le système incrétine aurait de plus un effet prolifératif sur les cellules bêta pancréatiques non démontré actuellement chez l'Homme, lequel pourrait alors prévenir le déclin de la sécrétion insulinique par inhibition de l'apoptose.

## **B. Analogues du GLP-1**

L'exenatide (AMM en novembre 2006) et le liraglutide (AMM en juin 2009) sont ainsi des versions synthétiques partageant des similitudes avec le GLP-1 humain et activant les récepteurs du GLP-1.

*L'exenatide* est une version synthétique de l'hormone exentine-4 (39AA) trouvée dans la salive du Monstre de Gila, un saurien d'Amérique du Nord, et qui présente 53% d'homologie avec le GLP-1 humain, et une demi-vie de 2,4 heures<sup>(12)</sup> via une élimination rénale.

*Le liraglutide* a été développé à partir du peptide endogène humain et présente 97% d'homologie avec le GLP-1 natif. Sa résistance vis-à-vis de l'inactivation liée à l'enzyme DPP4 est secondaire à la substitution en position 34 d'une arginine par une lysine, ainsi qu'à la présence d'une chaîne d'acide gras C16 au niveau de la lysine en position 26. La demi-vie endogène du liraglutide approche ainsi les 13 heures<sup>(13)</sup>.

Administrés, pour l'exenatide en deux injections sous-cutanées quotidiennes de 5 ou 10 microgrammes 30 à 45 minutes avant les repas et pour le liraglutide en une injection sous-cutanée quotidienne de 0.6, 1.2 ou 1.8 milligrammes sans lien avec les repas, des études ont permis de montrer leur efficacité à diminuer le taux de glycémie chez des patients diabétiques de type 2 en combinaison avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant. Cette efficacité est la plus frappante en regard de la glycémie postprandiale et leur efficacité est d'autant plus importante que l'HbA1C de départ est haute, avec en moyenne une baisse de 0.7 à 1%.



Les différentes études montrent que l'exénatide réduirait de façon plus significative la glycémie postprandiale comparativement au liraglutide, alors que le liraglutide réduirait de façon plus significative la glycémie à jeun comparativement à l'exénatide <sup>(14)</sup>.

De plus, les études ont démontré une perte de poids significative, en moyenne de 3 kilogrammes et dans certains cas une perte de poids supérieure à 10% du poids initial, qui est à mettre sur le compte de la diminution de l'appétit et la diminution de la vitesse de vidange gastrique induites par ces traitements <sup>(11, 12, 14)</sup>.

Sur le plan cardiovasculaire, la perte de poids induite par les analogues du GLP-1 pourrait avoir un effet bénéfique indirect, de même cela pourrait jouer sur les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies. Enfin, certaines études sur le modèle animal suggèreraient une efficacité possible des analogues du GLP-1 sur une récupération de la fonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde, en lien avec une augmentation de la capture du glucose par les myocytes (augmentation de la sensibilité des myocytes à l'insuline) et une activation de la chaîne anti-apoptotique, de par la présence de récepteurs du GLP-1 au niveau des myocytes <sup>(10)</sup>.

Les principaux effets secondaires de ces traitements par analogues du GLP-1 comprennent les nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées, essentiellement à l'initiation du traitement. Cependant, lorsque ces effets indésirables sont tolérés, ils disparaissent rapidement sur deux à quatre semaines en moyenne. L'incidence de l'hypoglycémie est très faible, à chaque fois correspondant à une hypoglycémie mineure et généralement lorsque les analogues du GLP-1 sont associés à des sulfamides hypoglycémiant, et corrobore les observations faisant état d'un effet glucose-dépendant des analogues du GLP-1 et du GLP-1 natif.

Un risque de pancréatite chez les patients présentant au moins un facteur de risque de pancréatite est suspecté, en tenant compte du fait que le patient diabétique de type 2 présente déjà un risque de pancréatite trois fois plus important qu'un non diabétique. Des anomalies des cellules C thyroïdiennes ont été rapportées dans les études sur la souris, cependant elles n'ont pas été retrouvées chez le primate et ce même à des doses 60 fois supérieures à la dose administrée chez l'être humain <sup>(13)</sup>.

## **Problématique :**

Les premières indications à l'introduction d'un analogue du GLP-1 plaçaient ces traitements en troisième indication, après au moins l'essai d'un biguanide et/ou d'un sulfamide hypoglycémiant. De plus, ces traitements n'étaient pas indiqués avec l'insuline.

L'intérêt du traitement par analogue du GLP-1 était le plus évident face à un patient en net surpoids, dont le traitement par antidiabétiques oraux (ADO) ne suffisait plus à maintenir une HbA1C inférieure aux objectifs et chez qui se présentait une insulino-résistance importante. De même, faisant partie des traitements n'induisant que peu voire pas d'hypoglycémie, les analogues du GLP-1 sont plus facilement envisagés par les praticiens ou les patients craignant un tel effet secondaire. Enfin, son mode d'administration en sous-cutané, s'il est source de refus de la part de certains patients, permet une première approche de l'injection chez ceux qui nécessiteront une insulinothérapie, sans avoir les contraintes et difficultés de l'adaptation des doses et de la surveillance pluriquotidienne de la glycémie.

Le diabète étant une pathologie dont l'évolution à l'échelle de l'individu est strictement personnelle, nombreux étaient ceux disposant d'une insulinothérapie lors de la mise sur le marché des analogues du GLP-1. Les recommandations conseillaient donc l'arrêt de l'insuline pour introduire l'analogue du GLP-1.

Les analogues étaient d'autant plus envisagés que les patients insulino-requérants nécessitaient souvent de doses d'insuline majeures pour une efficacité pas toujours probante et avec une prise de poids conséquente majorant l'insulino-résistance.

Cependant l'arrêt de l'insuline n'était pas toujours aisé à évoquer lorsqu'un patient disposait d'une posologie très importante et qui aurait été suivi d'un rebond de l'hyperglycémie.

Il devint ainsi envisageable l'introduction d'un traitement par analogue du GLP-1 chez des patients bénéficiant d'un traitement par insuline et dont l'insulino-résistance semblait être le problème majeur afin d'aider à la diminution de l'hémoglobine glyquée et du poids.

Bien que l'exenatide et le liraglutide soient apparemment efficaces en monothérapie, leur mode d'administration par injection sous-cutanée n'en fait pas le traitement de premier choix, et pour le moment ils ne restent indiqués depuis janvier 2013 qu'en deuxième ou troisième intention en combinaison avec au moins un autre antidiabétique oral dans la cas où l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1C, et lorsque l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est supérieur à 30 ou lorsque la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupantes <sup>(8)</sup>. Depuis mars 2012, l'exenatide dispose de l'AMM pour son association avec une insuline basale et au moins un antidiabétique oral ; le liraglutide ne dispose depuis mars 2013 que d'une autorisation d'utilisation avec l'insuline detemir (Levemir®) qui doit être associée secondairement au traitement par l'analogue du GLP-1 et la metformine.

Le retour sur l'efficacité au quotidien de ces analogues du GLP-1 est moindre que pour d'autres traitements, tels que les biguanides ou les sulfamides, en raison de leur mise sur le marché récente.

Alors qu'en règle générale un diabétique observe une prise de poids de 2 à 3 kilogrammes à chaque unité d'hémoglobine glyquée ayant diminué lors de l'équilibration du diabète, les analogues du GLP-1 sont réputés pour entraîner une perte de poids ou tout au moins limiter la prise de poids.

S'il est maintenant possible d'introduire un traitement par analogue du GLP-1 en présence d'une insulinothérapie chez le patient, il n'est pas encore bien établi selon quels critères la réponse au traitement sera la plus importante, en effet une anomalie de la sécrétion des incrétines n'est pas retrouvée chez tous les diabétiques de type 2 et son évaluation n'est pas disponible dans la pratique courante.

Ainsi de tels critères faciliteraient la prescription des analogues du GLP-1 et la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Aussi faut-il se demander s'il existe des critères, aussi bien cliniques que biologiques, permettant de prévoir qu'un patient donné sera plus répondeur qu'un autre à un traitement par analogue du GLP-1.

Donc, si les études montrent une efficacité plus grande des analogues du GLP-1 chez les patients ayant une HbA1c la plus haute, il faut se demander si c'est toujours le cas dans une population tout venant sans les contrôles inhérents à une étude.

Dans le même ordre d'idée, si l'efficacité des analogues du GLP-1 est visible sur l'HbA1C, elle s'exprime aussi sur le poids des patients et il est possible de s'interroger sur les critères permettant de prédire une meilleure efficacité de ces analogues sur le poids de patients répondant à ces critères et de s'interroger sur la différence de poids observée par rapport à la différence de poids théoriquement attendue lors de l'équilibration du diabète.

La prescription des analogues du GLP-1 étant maintenant possible avec l'insuline, il est probable que leur efficacité va jouer sur l'insulinothérapie et on peut donc s'intéresser à l'évolution de l'insulino-requérance des patients avec ou sans insuline à l'introduction de l'analogue du GLP-1.

Le sujet de cette thèse a donc pour but le suivi rétrospectif de la prescription des analogues du GLP-1 chez des patients diabétiques de type 2 à l'hôpital de Quimper afin d'essayer de mettre en évidence les paramètres prédictifs chez un patient donné d'une meilleure réponse au traitement et d'évaluer l'évolution de l'insulinothérapie sous analogue du GLP-1.

## Matériel et Méthode

La liste des patients a été obtenue grâce au concours des pharmaciens de l'hôpital de Quimper, au moyen du logiciel informatique de la pharmacie, permettant de faire ressortir tous les patients hospitalisés ayant bénéficié d'un traitement par analogue du GLP-1.

Le suivi des données clinico-biologiques nécessaires à la thèse, secondairement anonymisées, a été pratiqué de façon rétrospective grâce au logiciel informatique de l'hôpital (Thymus®) permettant de retrouver les courriers envoyés aux correspondants de chaque patient, grâce au logiciel médical (Actipidos® de GFI Progiciels) donnant accès au Dossier Informatique Médical (DIM) et grâce aux dossiers médicaux tenus à chacune de leurs venues.

Le critère d'inclusion correspond aux patients diabétiques de type 2 ayant reçu un traitement par analogue du GLP-1 qui ont été hospitalisés au moins une fois au centre hospitalier intercommunal de Quimper depuis la mise sur le marché des analogues du GLP-1 et ayant bénéficié d'un suivi en consultation avec l'équipe d'endocrinologues du même hôpital.

Dans notre étude, l'introduction du traitement par analogues du GLP-1 s'est faite en courte hospitalisation, entre janvier 2009 et octobre 2012. Le recueil des données s'est poursuivi jusqu'en juillet 2013.

Le suivi des patients s'est fait jusqu'en juillet 2013. Pour les patients toujours suivis en consultation, les dernières données correspondant soit à la dernière consultation soit à la dernière hospitalisation ont été utilisées comme les données terminales pour les patients toujours traités par analogue. Pour ceux chez lesquels le traitement par analogue a été stoppé c'est l'HbA1C au moment de l'arrêt qui est retenue comme donnée comparative.

Les critères d'efficacité du traitement par analogue du GLP-1 ont été adaptés à la prescription de ce traitement chez le tout-venant.

En considérant que les populations ayant participé aux différentes études sur les analogues du GLP-1 étaient forcément plus suivies et probablement plus motivées en ce qui concerne les règles hygiéno-diététiques que lors d'une étude rétrospective, le critère d'efficacité attendu de 0.7% à 1% sur l'hémoglobine glyquée a été abaissé à 0.5%.

En ce qui concerne l'efficacité sur le poids, les études semblent concorder quant à une baisse constante d'une moyenne de 3 kilogrammes que nous avons conservée comme objectif.

L'objectif primaire de cette thèse est la diminution de l'hémoglobine glyquée d'au moins 0.5% entre l'introduction de l'analogue du GLP-1 et la fin du suivi.

Les objectifs secondaires comprennent la diminution du poids d'au moins 3 kilogrammes entre l'introduction de l'analogue du GLP-1 et la fin du suivi ; la recherche de critères prédictifs d'efficacité des analogues du GLP-1 sur l'hémoglobine glyquée ou sur le poids ; l'évaluation de l'évolution de l'insulinothérapie au cours du suivi après introduction des analogues.

Afin de mettre en évidence les critères prédictifs d'efficacité et d'observer l'évolution de l'insulinothérapie pendant le suivi, nous avons relevé chez les patients, outre leur âge et sexe, le traitement antidiabétique initial, la durée d'évolution du diabète, l'évolution de l'insulinothérapie depuis l'introduction des analogues jusqu'à la fin du suivi, les antécédents cardiovasculaires, la durée du suivi et le nombre de consultations pendant ce suivi, l'hémoglobine glyquée et le poids en début et fin de suivi.

Les populations de patients ont été séparées suivant le type d'analogue du GLP-1 introduit chez eux.

Du fait d'une majoration progressive de la posologie du liraglutide, partant de 0.6 milligrammes pour atteindre la posologie minimale efficace et tolérée, une grande majorité de patients sous liraglutide est à la posologie de 1.2 milligrammes. En effet, seules quelques exceptions nécessitaient 0.6 milligrammes ou toléraient 1.8 milligrammes. Aussi la population de patients sous liraglutide a-t-elle été considérée comme une seule et même population quel que soit la posologie.

La posologie d'exenatide théorique efficace est de deux injections sous-cutanées de 10 microgrammes, cependant un certain nombre de patients restèrent avec une posologie de 5 microgrammes à chaque injection, généralement en raison d'une intolérance de la posologie supérieure et d'une efficacité de la posologie à 5 microgrammes. Les deux populations aux deux posologies ont été considérées comme une seule et même

population, notamment en raison du petit nombre de patients sous exenatide 5 microgrammes.

Les patients ayant bénéficié d'un analogue du GLP-1 puis de l'autre ont été inclus dans le groupe du dernier analogue du GLP-1 prescrits chez eux, quelle que soit la cause d'arrêt de l'analogue du GLP-1 (intolérance, inefficacité...).

Les méthodes statistiques employées utilisent pour les données quantitatives une comparaison par le test t de Student doublé d'un test non paramétrique de Mann-Whitney ou par analyse de variance ; dans ce dernier cas le test à posteriori choisi est un test de Bonferroni. En cas d'appariement le test de Student pour données appariées a été confirmé par un test de Wilcoxon. L'indépendance des données qualitatives a été testée par le test de Khi-2 ou par le test exact de Fisher dans le cas des tables 2\*2.

## Population étudiée

Un total de 151 patients ont été relevés.

65 patients n'ont pas fait l'objet de l'analyse pour les raisons suivantes :

### **a. Exclus :**

57 patients ne furent vus qu'une seule fois ou ne pratiquèrent pas l'ensemble des examens demandés pour en permettre le suivi rétrospectif correct à cette thèse et furent donc exclus.

### **b. Arrêt de traitement précoce pour intolérance digestive :**

2 patients ont arrêté le liraglutide en raison d'une intolérance digestive (nausées et douleurs abdominales). Ces patients n'ont donc pas bénéficié du suivi suffisant pour permettre un recueil de données.

4 patients ont arrêté l'exenatide en raison d'une intolérance digestive (nausées, diarrhées et douleurs abdominales) dans la semaine suivant l'introduction.

### **c. Evènements indésirables graves :**

1 décès fut déclaré lors d'un séjour en réanimation après une intervention chirurgicale sans lien avec le diabète, avant de permettre le suivi de la prescription de l'analogue du GLP-1.

1 patient, sans antécédent psychiatrique connu, arrêta le liraglutide en raison de l'apparition à quelques jours de l'introduction de l'analogue du GLP-1 d'un épisode hypomaniaque, aucun lien de causalité n'a été retenu.



# Résultats

## I. Caractéristiques de la population à l'entrée de l'étude

Tableau 2	Population totale	Liraglutide	Exenatide	p
Nombre de patients	86	66	20	
Age moyen - ans	61.09 ± 10,94	61,36 ± 9,23	60,2 ± 15,57	0,68
Sexe : H/F - Nb (%)	44 (51,16)/ 42 (48,84)	37 (56,06)/ 29 (43,94)	7 (35)/ 13 (65)	0,0988
Ancienneté du diabète – ans- Moyenne/ecart-type	10.74 ± 7,33	11.12 ± 7,1	9.55 ± 7,64	0.3
Durée du suivi – mois - Moyenne/ecart- type	13.05 ± 9,72	12.19 ± 6,98	15.8 ± 15,5	0.15
HbA1C initiale - Moyenne/ecart-type	8,81 ± 1,55	8,67 ± 1,45	9,26 ± 1,81	0.14
Poids initial - Moyenne/ecart-type	101.5 ± 18,67	104.48 ± 18,84	91.63 ± 14,53	0.006
Neuropathie avant –nb (%)	9 (10,47)	8 (12,12)	1 (5)	0,678
Neuropathie après - nb (%)	13 (15,12)	12 (18,18)	1 (5)	0,283
Coronaropathie avant - nb (%)	13 (15,12)	11 (16,67)	2 (10)	0,72
Coronaropathie après - nb (%)	15 (17,44)	12 (13,95)	3 (3,49)	0.52
Néphropathie avant - nb (%)	5 (5,81)	4 (6,06)	1 (5)	0.67
Néphropathie après - nb (%)	10 (11,63)	9 (13,64)	1 (5)	0,44
Rétinopathie avant - nb(%)	6 (6,98)	3 (4,55)	3 (15)	0,135
Rétinopathie après - nb (%)	6 (6,98)	3 (4,55)	3 (15)	0,135
Traitement HTA - nb (%)	52 (60,47)	39 (59,09)	13 (65)	0,795
Traitement dyslipidémie - nb (%)	25 (29,07)	21 (31,82)	4 (20)	0,4
Metformine - nb (%)	72 (83,72)	57 (86,36)	15 (75)	0,299
Glinides - nb (%)	42 (48,84)	31 (46,97)	11 (55)	0,613
Sulfamides - nb (%)	16 (18,6)	12 (18,18)	4 (20)	0.54
Autres ADO - nb (%)	11 (12,79)	4 (6,06)	7 (35)	0,0025
Insuline – nb (%)	35 (40,7)	30 (34,88)	5 (5,81)	0.09
Consultations - Moyenne/ecart-type	2.73 ± 1,14	2.88 ± 1,23	2.25 ± 0,55	0.019

% exprimés en % de la population totale

86 patients ont bénéficié d'un suivi permettant le recueil de données.

66 patients étaient sous liraglutide, 20 patients étaient sous exenatide.

Le groupe liraglutide est composé de 37 hommes et de 29 femmes.

Le groupe exenatide est composé de 7 hommes et 13 femmes.

La taille des patients n'a pas toujours été retrouvée dans les dossiers, aussi l'Indice de Masse Corporelle (IMC) n'a-t-il pu être calculé pour l'ensemble des patients. Cependant, 66 patients sont en surpoids ou obèses (5 patients ont un IMC compris entre 25 et 30, 22

patients un IMC compris entre 30 et 35, 23 patients un IMC compris entre 35 et 40, 16 patients un IMC supérieur à 40) et 1 patient présente un IMC inférieur à 25.

14 patients étaient initialement traités en monothérapie orale et 1 patient était traité par insuline seule. Les 71 autres patients étaient traités en bithérapie ou en trithérapie orale, avec ou sans insuline.

Les populations traitées par exenatide ou par liraglutide sont comparables en ce qui concerne l'âge des patients à l'introduction du traitement par analogue du GLP-1 et l'ancienneté d'évolution du diabète.

Les populations sont de même comparables en ce qui concerne la durée du suivi sous analogue du GLP-1, l'HbA1C moyenne initiale et le poids initial.

9 patients (8 patients (12.12%) sous liraglutide et 1 patient (5%) sous exenatide) présentaient une neuropathie diabétique à l'introduction de l'analogue du GLP-1. En fin de suivi, 4 patients supplémentaires, tous sous liraglutide présentaient une neuropathie.

13 patients (11 patients (16.67%) sous liraglutide et 2 patients (10%) sous exenatide) présentaient une coronaropathie avant l'introduction de l'analogue. En fin de suivi, 2 patients supplémentaires (1 patient sous liraglutide et 1 patient sous exenatide) présentaient une coronaropathie.

5 patients (4 patients (6.06%) sous liraglutide et 1 patient (5%) sous exenatide) présentaient une néphropathie diabétique avant l'introduction de l'analogue. En fin de suivi, 5 patients supplémentaires, tous sous liraglutide, présentaient une néphropathie.

6 patients (3 patients (4.55%) sous liraglutide et 3 patients (15%) sous exenatide) présentaient une rétinopathie diabétique avant l'introduction de l'analogue du GLP-1. En fin de suivi, les 6 mêmes patients présentaient toujours une rétinopathie.

Le nombre de patients traités par antihypertenseurs entre les deux types d'analogues ne présente pas de différence statistique.

De même, il n'y a pas de différence statistique en ce qui concerne le nombre de patients traités pour une dyslipidémie.

Sur le plan des antidiabétiques oraux utilisés par les patients avant l'introduction de l'analogue du GLP-1, il n'y a pas de différence statistique entre les patients sous liraglutide et les patients sous exenatide. La seule différence retrouvée concerne les

patients initialement traités par inhibiteurs de la DPP-4 ou par inhibiteurs des alpha-glucosidases, ils sont plus nombreux à avoir été traités par exenatide que par liraglutide. Les patients sous liraglutide ont été vus plus de fois en consultation que les patients sous exenatide.

## **II. Tolérance du traitement - Evènements indésirables - Mortalité**

Parmi l'ensemble des patients, un certain nombre d'évènements apparurent, avec un impact sur le suivi :

### **a. Mortalité :**

2 décès (2.33%) sont signalés dans le groupe exenatide, 1 décès secondaire à un infarctus du myocarde chez un patient coronarien connu et 1 décès dans les suites de l'évolution d'un cancer pulmonaire. Ces patients ont cependant pu être suivis suffisamment longtemps pour permettre un recueil de données.

### **b. Arrêt du traitement :**

#### **i. Contre-indications**

4 patients (4.65%) arrêterent le liraglutide en raison de l'apparition d'une contre-indication : 3 patients (3.49%) en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale compliquant une néphropathie diabétique préexistante à la mise sous analogue du GLP-1, 1 patient (1.16%) dans les suites d'une insuffisance hépatocellulaire ; ces patients ont cependant pu être suivis suffisamment longtemps pour permettre un recueil de données.

#### **ii. Troubles digestifs**

1 (1.16%) des patients bénéficia d'un suivi de quelques mois avant l'arrêt de l'exenatide devant la persistance de symptômes digestifs comprenant des nausées et des douleurs abdominales, associés en raison de leur persistance à une quasi-anorexie.

### iii. Céphalées

1 patient (1.16%) arrêta le liraglutide en raison de l'apparition de céphalées qui lui ont fait craindre un cancer et donc demander l'arrêt du traitement dans le contexte médiatique de procès envers le laboratoire pharmaceutique producteur du benfluorex (Médiator®).

### iv. Grossesse

1 patiente (1.16%) arrêta l'exenatide en raison d'une grossesse, son suivi pré-gestationnel permit cependant un recueil de données.

### c. Perdus de vue :

S'il existait un délai de plus de 12 mois entre les dernières données disponibles pour un patient et la date de fin du relevé des données, le patient était considéré comme perdu de vue.

5 patients (5.81%) dans le groupe liraglutide furent perdus de vue.

3 patients (3.49%) dans le groupe exenatide furent perdus de vue.

### d. Effets secondaires observés ne justifiant pas l'arrêt du traitement :

Les principaux effets secondaires décrits dans la littérature ont été ressentis par certains des patients ici étudiés.

21 patients sous liraglutide et 9 patients sous exenatide ont ressentis des symptômes tels que diarrhées, nausées ou douleurs abdominales. Dans tous les cas, lorsque ces symptômes ne disparaissaient pas dans les 2 premiers mois suivant l'introduction du traitement par analogues du GLP-1, leur persistance était suffisamment discrète pour ne pas nécessiter l'arrêt du traitement. En effet dans tous les cas, les symptômes étaient décrits comme très occasionnels (apparaissant une fois par semaine au maximum) et très transitoires.

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Aucun cas de pancréatite ou de cancer du pancréas ne fut rapporté.

	Population totale	Liraglutide	Exenatide
Intolérance- nb (%)	1 (1,16)	0	1 (1,16)
Perdus de vue – nb (%)	8 (9,3)	5 (5,81)	3 (3,49)
Décès – nb (%)	2 (2,33)	0	2 (2,33)
Contre-indication – nb (%)	6 (6,98)	5 (5,81)	1 (1,16)
Autres effets secondaires – nb (%)	30 (34.88)	21 (24.42)	9 (10.47)

Tableau 3

% exprimés en % de la population totale

### III. Evolution de l'hémoglobine glyquée

#### a. Sur l'ensemble de la population :

Les patients du groupe exenatide ont une HbA1C initiale plus élevée et une tendance à la diminution plus importante que les patients du groupe liraglutide. Cependant la différence n'est pas statistique.

La différence moyenne de l'HbA1C tous analogues confondus est de -0.52% au cours du suivi, statistiquement probante ( $p = 0.0063$ ), et correspond à la valeur utilisée comme critère d'efficacité pour cette thèse.

Hémoglobine glyquée	Total	Liraglutide	Exenatide	p
Différence d'HbA1C - % -moyenne	-0,52			0,0063
Différence d'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-0.52 ± 1,73	-0.447 ± 1,672	-0.77 ± 1,923	0.47
HbA1C moyenne initiale - % - Moyenne/ecart-type	8,81 ± 1,55	8,67 ± 1,45	9,26 ± 1,81	0.14
HbA1C moyenne finale - % - Moyenne/ecart-type	8,29 ± 1,63	8,23 ± 1,58	8,49 ± 1,8	0.53

Tableau 4

#### b. Hémoglobine glyquée à l'objectif thérapeutique :

L'objectif de la prise en charge d'un patient diabétique est d'obtenir une HbA1C inférieure ou égale à 7%.

10 patients (soit 11.6% de la population totale) avaient une HbA1C initiale conforme à cet objectif et en fin de suivi 20 patients (soit 23.26% de la population totale) avaient une HbA1C inférieure ou égale à 7%.

La prescription des analogues du GLP-1 semble permettre à un plus grand nombre de patients d'obtenir une HbA1C inférieure ou égale à 7%, bien que cette tendance ne soit pas significative mais s'en approche (p = 0.059).

HbA1C		Liraglutide	Exenatide	Total	p
≤7%	Avant – nb (%)	9 (10.47)	1 (1.16)	<b>10 (11.63)</b>	0.059
	Après – nb (%)	17 (19.77)	3 (3.49)	<b>20 (23.26)</b>	
	Avant + après – nb (%)	4 (4.65)	1 (1.16)	<b>5 (5.81)</b>	
	après uniquement – nb (%)	13 (15.12)	2 (2.33)	<b>15 (17.44)</b>	
<b>&gt;7% avant + après – nb (%)</b>		44 (51.16)	17 (19.77)	<b>61 (70.93)</b>	

Tableau 5

% exprimés en % de la population totale

5 patients, qui initialement étaient bien équilibrés, détériorent leur HbA1C. Nous avons donc décider d'analyser le sous-groupe de 10 patients dont l'HbA1C initiale était inférieure ou égale à 7%. Les données concernant ces patients sont résumées dans le tableau 6 :

N°	HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant – kg (IMC)	Poids après - kg	Différence Poids - kg	Insuline avant	Insuline après	Ancienneté (ans)	Age - ans
1	6,1	5	-1,1	86 (31,21)	100	14	Non	Non	10	76
2	6,3	5,8	-0,5	96,1 (37,6)	88	-8,1	Oui	Non	11	57
3	6,8	6,5	-0,3	101,9 (31,02)	106	4,1	Non	Non	20	68
4	6,8	6,7	-0,1	95,1 (36,6)	93	-2,1	Oui	Non	14	47
5	6,2	6,2	0	90,4 (31,4)	83,4	-7	Oui	Oui	18	62
6	6,6	7,4	0,8	92 (34,3)	92	0	Non	Non	9	61
7	6,6	7,6	1	91,2 (28,91)	85	-6,2	Oui	Oui	6	60
8	6,7	8,2	1,5	148 (55,7)	131	-17	Non	Non	20	48
9	6,5	8,7	2,2	100,9 (38,35)	87	-13,9	Oui	Oui	1	53
10	6,6	9,8	3,2	66,8 (33,3)	63,5	-3,3	Oui	Oui	11	74

Tableau 6

### Motif de modification du traitement chez ces patients :

Parmi les 10 patients présentant une HbA1C initiale inférieure ou égale à 7%, l'analogue du GLP-1 fut introduit chez 6 patients qui étaient sous insuline et souhaitaient l'arrêter. L'analogue du GLP-1 fut introduit chez 4 patients afin de limiter la prise de poids observée depuis plusieurs mois.

### Analyse des caractéristiques des patients :

- Patients conservant une HbA1C  $\leq$  7% :

Les patients 1 et 3 conservent une HbA1C inférieure à 7%, cependant ils prennent du poids de façon conséquente, voire même excessive pour le patient N°1.

Les patients N°2 et 4 conservent une HbA1C inférieure à 7%, voire l'améliore encore pour le patient N°2, et présentent une perte de poids associée. Ils purent arrêter l'insuline au cours du suivi.

Le patient N°5 conserve une HbA1C inférieure à 7% et présente lui aussi une perte de poids, cependant il fallut pour cela augmenter les doses d'insuline.

### Au total :

Les 3 patients pour lesquels l'insuline est d'emblée remplacée par l'analogue du GLP-1 ont dû reprendre l'insuline.

La stratégie thérapeutique d'attente avant l'arrêt de l'insuline a permis pour 2 des 3 patients d'arrêter l'insuline.

L'âge et l'ancienneté du diabète ne semblent pas différer entre les patients.

- Patients avec une HbA1C dépassant 7% :

Le patient N°6 dégrade son HbA1C qui reste toutefois proche de 7%, sans modification de son poids.

Le patient N°7 conserve une HbA1C proche de 7% et présente une perte de poids conséquente associée. L'insuline qui avait été arrêtée à l'introduction de l'analogue fut reprise devant l'évolution de l'HbA1C.

Le patient N°8 dégrade son HbA1C de plus de 1% en présentant une perte de poids très importante.

Les patients N°9 et 10 augmentent leur HbA1C de plus de 2% et présentent tous les deux une perte de poids. Leurs insulines qui avaient été arrêtées à l'introduction de l'analogue furent reprises devant l'évolution de l'HbA1C.

c. HbA1C initiale inférieure ou égale à 7.5% :

Les recommandations internationales préconisent de moduler les objectifs d'HbA1C en fonction de chaque patient, et notamment soutiennent un objectif d'HbA1C moins strict particulièrement chez les patients considérés comme fragiles. Les recommandations sont de modifier le traitement lorsque l'HbA1C devient supérieure ou égale à 8% chez ces patients fragiles et en pratique quotidienne une HbA1C à 7.5% est tolérée pour de tels patients, de même que cet objectif est considéré comme raisonnable chez des patients ayant atteint les efforts maximum dont ils sont capables en terme de modification des mesures hygiéno-diététiques.

32 patients (soit 37.21% de la population globale) avaient en fin de suivi une HbA1C inférieure ou égale à 7.5%, contre 15 patients (soit 17.44% de la population totale) avant l'introduction des agonistes du GLP-1.

HbA1C		Liraglutide	Exenatide	Total	p
≤7,5%	avant	14 (16,28)	1 (1,16)	<b>15 (17,44)</b>	0,075
	après	27 (31,4)	5 (5,81)	<b>32 (37,21)</b>	
	Avant + après	8 (9,3)	1 (1,16)	<b>9 (10,46)</b>	
	après uniquement	19 (22,09)	4 (4,65)	<b>23 (26,74)</b>	
<b>&gt;7,5% avant + après</b>		<b>33 (38,37)</b>	<b>15 (17,44)</b>	<b>48 (55,81)</b>	

Tableau 7

% exprimés en % de la population totale

La prescription des analogues du GLP-1 semble permettre à un plus grand nombre de patients d'obtenir une HbA1C inférieure ou égale à 7.5%, bien que cette tendance ne soit pas significative mais s'en approche (p = 0.075).

En récapitulatif :

Fin de suivi	Objectif HbA1C ≤ 7%	Objectif HbA1C ≤ 7,5%
Nb de patients (%)	20 (23,26)	32 (37,21)

Tableau 8

% exprimés en % de la population totale



- d. Population présentant une HbA1C initiale supérieure à 8%, traités par agonistes plutôt que par insuline :

Les recommandations prônent d'envisager l'insulinothérapie pour les patients dont l'HbA1C est supérieure à 8%.

Pour 34 patients, le choix a été de préférer le recours à l'analogue du GLP-1 dans un premier temps. Il convient donc de regarder ce groupe particulier afin de savoir si ce choix était justifié et si des caractères prédictifs d'efficacité des agonistes du GLP-1 sont à posteriori dégagés.

L'analogue du GLP-1 a été préféré chez ces patients, soit en raison d'une prise de poids s'accroissant sur les derniers mois, soit en raison d'un refus du patient d'une insulinothérapie.

	HbA1C > 8%	HbA1C < 8%	p
Nb (%)	34 (39,53)	17 (19,77)	
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	9,64 ± 1,4	7,42 ± 0,53	<0.001
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-1,13 ± 1,91	+0,04 ± 0,89	0.004
HbA1C moyenne fin - % -Moyenne/ecart-type	8,51 ± 1,63	7,46 ± 1	0.007
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	0	2 (2,33)	
HbA1C ≤ 7% après uniquement - nb (%)	6 (6,98)	6 (6,98)	
Age – ans- Moyenne/ecart-type	56,82 ± 12	63,65 ± 9,55	0.033
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	11 ± 8,56	11,29 ± 7,73	0.90
Délai du suivi – mois- Moyenne/ecart-type	11,52 ± 7,71	16,18 ± 11,9	0.15
Poids avant – kg- Moyenne/ecart-type	96,5 ± 16,64	102,74 ± 23,11	0.33
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-2,82 ± 5,33	-0,64 ± 7,82	0.31
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	93,68 ± 15,88	102,11 ± 20,34	0.15
HTA – nb (%)	23 (26,74)	9 (10,47)	0.24
Dyslipidémie – nb (%)	10 (11,63)	6 (6,98)	0.46
Insuline en fin de suivi - nb (%)	14 (16,28)	3 (3,49)	0.086
Consultations – nb -Moyenne/ecart-type	2,53 ± 0,79	3,41 ± 1,5	0.034

Tableau 9

% exprimés en % de la population totale

Les patients avec une HbA1C initiale supérieure à 8% sont statistiquement plus jeunes.

La variation de l'HbA1C moyenne au cours du suivi est statistiquement favorable pour les patients les plus déséquilibrés.

Un même nombre de patients (N = 6) obtient une HbA1C inférieure ou égale à 7% en fin de suivi.

Ils ont un poids moyen initial et final plus bas que les patients avec une HbA1C inférieure à 8% sans que la différence atteigne la significativité statistique, la variation du poids leur est favorable et comparable à l'effet attendu sous analogue du GLP-1.

Davantage de patients présentant une HbA1C initiale supérieure à 8% devront recourir secondairement à l'insuline.

Description des patients présentés :

<b>HbA1C initiale &gt; 8%</b>	<b>Insulino-requérants en fin de suivi</b>	<b>Non insulino-requérants en fin de suivi</b>
Nb (%)	14 (16,28)	20 (23,26)
HbA1C initiale - % - moyenne/ecart-type	9,5 ± 1,28	9,74 ± 1,51
HbA1C finale - % - moyenne/ecart-type	9,44 ± 1,38	7,85 ± 1,48
Différence HbA1C - % - moyenne/ecart-type	-0,06 ± 1,26	-1,89 ± 1,96
HbA1C ≤ 7% après - nb (%)	1 (1,16)	5 (5,81)
Age – ans - moyenne/ecart-type	56,5 ± 15,09	57,05 ± 9,73
Ancienneté – ans - moyenne/ecart-type	13,57 ± 11,78	9,11 ± 4,61
Poids initial – kg - moyenne/ecart-type	92,41 ± 15,24	99,37 ± 17,34
Poids final – kg -moyenne/ecart-type	91,88 ± 14,04	94,94 ± 17,3
Différence poids – kg -moyenne/ecart-type	-0,53 ± 2,82	-4,43 ± 6,1

Tableau 10

% exprimés en % de la population totale

L'HbA1C moyenne initiale est similaire entre les deux sous-populations.

La variation de l'HbA1C au cours du suivi est favorable aux patients restés non insulino-requérants.

De même la variation du poids leur est favorable, cependant le poids moyen des patients insulino-requérants semble plus bas.

Moins de patients insulino-requérants obtiennent une HbA1C inférieure à 7%.

Les patients insulino-requérants ont un diabète plus ancien.

#### Evolution des patients insulino-requérants :

4 patients ont nécessité l'arrêt de l'agoniste pour l'insuline en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. Parmi eux, 2 patients étaient répondeurs à l'analogue, avec une diminution de l'HbA1C observée de plus de 1.5%.

5 patients présentent une amélioration de l'HbA1C insuffisante et ont relevé de l'insuline.

5 patients ont une détérioration de l'HbA1C ou une absence de réponse et l'insuline a remplacé l'analogue du GLP-1.

Le tableau récapitulatif avec les données de chaque patient ainsi que leur description est disponible au niveau du paragraphe V. concernant l'évolution de l'insulinothérapie.

#### e. Patients avec une HbA1C initiale supérieure à 9% :

Les données de la littérature font état d'une plus grande réponse aux analogues du GLP-1 chez les patients présentant une HbA1C initialement plus déséquilibrée et notamment supérieure à 9%. Nous avons donc décidé de regarder l'évolution de l'HbA1C pour de tels patients.

30 patients (34.88%) présentent initialement une HbA1C supérieure à 9%, avec une moyenne de 10.45%, comparée à une moyenne de 7.93% pour le reste de la population. La différence moyenne de l'HbA1C présentée au cours du suivi par les patients avec une HbA1C initiale supérieure à 9% est de -1.53%, l'HbA1C moyenne finale est de 8.92%. A contrario, la différence moyenne de l'HbA1C présentée par les patients avec une HbA1C initiale inférieure ou égale à 9% est de +0.02%, l'HbA1C moyenne finale est de 7.94%.

#### **IV. Caractéristiques des patients répondeurs aux agonistes du GLP-1**

Nous nous sommes intéressés aux patients présentant un effet favorable sur l'HbA1C en fin de suivi sous analogues du GLP-1, afin d'évaluer s'il existe en début ou fin d'étude des caractéristiques permettant à postériori de prédire une telle réponse thérapeutique.

a. Caractéristiques des patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C :

Le critère d'efficacité définit pour cette étude est une baisse de l'HbA1C au cours du suivi d'au moins 0.5%.

41 patients sur les 86 patients de la population globale améliorent leur HbA1C d'au moins 0.5%.

Le poids moyen initial, l'âge moyen et l'ancienneté du diabète ne diffèrent pas des non répondeurs au traitement. De même il y a autant de patients traités pour une dyslipidémie dans les deux sous-populations.

Par contre, l'HbA1C moyenne initiale est statistiquement plus élevée dans la sous-population répondant au traitement ( $p = 0.0003$ ). Il y a de plus dans notre population un plus grand nombre de patients traités par antihypertenseurs répondant au traitement ( $p = 0.008$ ). Enfin, les patients répondeurs au traitement sont suivis statistiquement moins longtemps, et vus un nombre de fois inférieur en consultation.

Bien qu'il n'y ait pas de différence statistique, il semble y avoir moins de patients insulino-requérants initialement et répondeurs que dans la sous-population ne répondant pas au traitement.

	Différence de l'HbA1C $\geq 0.5\%$	Autre différence de l'HbA1C	p
Nb (%)	41 (47.67)	45 (52.33)	0.96
HbA1C moyenne initiale – % - Moyenne/ecart-type	9.42 $\pm$ 1.64	8.25 $\pm$ 1.23	0.0003
Age – ans - Moyenne/ecart-type	61,46 $\pm$ 9.52	60,76 $\pm$ 12.18	0.77
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	10,59 $\pm$ 7.72	11,37 $\pm$ 7.03	0.63
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	10,51 $\pm$ 7.44	15,24 $\pm$ 10.94	0.025
Poids initial – kg - Moyenne/ecart-type	101,3 $\pm$ 16.22	101,7 $\pm$ 20.84	0.92
Consultations – nb -Moyenne/ecart-type	2,34 $\pm$ 0.66	3,09 $\pm$ 1.36	0.002

Tableau 11

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
<b>Différence de l'HbA1C ≥-0.5%</b>	Insuline en début de suivi – nb (%)	13 (15.12)	28 (32.56)	0.22
	HTA – nb (%)	31 (36.05)	10 (11.63)	0,008
	Dyslipidémie – nb (%)	14 (16.28)	27 (31.4)	0.35

Tableau 12

% exprimés en % de la population totale

En fin de suivi, les caractéristiques sont :

	Différence de l'HbA1C ≥-0.5%	Autre différence de l'HbA1C	p
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-1,856 ± 1.35	+0,693 ± 0.97	<0.001
HbA1C moyenne fin - % - Moyenne/ecart-type	7.56 ± 1,348	8.95 ± 0.971	<0.001
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	2 (2,33)	3 (3.49)	
HbA1C ≤ 7% après uniquement – nb (%)	14 (16,28)	1 (1.16)	
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-2,95 ± 6.34	-2,96 ± 5.69	0.99
Poids après – kg -Moyenne/ecart-type	98,3 ± 17.09	98,7 ± 19.01	0.95

Tableau 13

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
<b>Différence de l'HbA1C ≥-0.5%</b>	Insuline en fin de suivi - nb (%)	12 (13.95)	29 (33.72)	0.0005
	Baisse de la posologie de l'insuline - nb (%)	5 (5.81)	2 (2.33)	0.65

Tableau 14

% exprimés en % de la population totale

Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence entre la population répondant au traitement et le reste de la population en ce qui concerne la variation observée du poids ou le poids moyen de fin de suivi.

En revanche, la population répondant au traitement a une HbA1C moyenne de fin de suivi plus basse. De même, il y a statistiquement moins de patients sous insuline en fin de suivi et répondant au traitement ( $p = 0.0005$ ), et il semble y avoir plus de patients pouvant diminuer la posologie de l'insuline.

En raison d'un manque d'effectif, il n'est pas possible de comparer par un test du khi-2 les groupes conservant une HbA1C inférieure à 7% et les groupes obtenant une HbA1C inférieure à 7%, mais il y a plus de patients en fin de suivi avec une HbA1C à l'objectif.

b. Caractéristiques des patients perdant plus de 1% d'HbA1C :

Parmi l'ensemble des patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C au cours du suivi, un petit nombre a vu son hémoglobine glyquée diminuer de façon drastique de plus de 1%, comme il est observé dans les différentes études portant sur les analogues du GLP-1. Ces patients, meilleurs répondeurs, font l'objet d'une analyse afin de dégager les critères prédictifs de la bonne réponse thérapeutique. Les données sont rassemblées dans le tableau suivant.

	Différence de l'HbA1C > -1%	Autre différence de l'HbA1C	p
Nb (%)	28 (32.56)	58 (67.44)	0.01
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	9.74 ± 1.57	8.36 ± 1.33	5.3.10 <sup>-5</sup>
Age – ans - Moyenne/ecart-type	61,86 ± 9.48	60,72 ± 11.63	0,65
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	10,38 ± 5.69	11,29 ± 8.02	0.6
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	9,52 ± 6.84	14,72 ± 10.46	0.021
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	102,5 ± 15.15	101 ± 20.26	0,72
Consultations – nb - Moyenne/ecart-type	2,36 ± 0.56	2,91 ± 1.3	0,033

Tableau 15

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
<b>Différence HbA1C &gt;-1%</b>	Insuline en début de suivi – nb (%)	12 (13.95)	16 (18.6)	0.78
	HTA – nb (%)	22 (25.58)	6 (6.98)	0.017
	Dyslipidémie – nb (%)	11 (12.79)	17 (19.77)	0.2

Tableau 16

% exprimés en % de la population totale

Les patients meilleurs répondeurs n'apparaissent pas différents du reste de la population en ce qui concerne l'âge moyen, l'ancienneté du diabète, le poids initial, le nombre de patients traités pour une dyslipidémie et le nombre de patients initialement insulino-requérants.

En revanche, les patients meilleurs répondeurs ont une HbA1C initiale statistiquement plus élevée que le reste de la population ( $p = 5.3.10^{-5}$ ), ils sont suivi moins longtemps et vus moins de fois en consultation, enfin il y a statistiquement plus de patients traités par antihypertenseurs et avec une meilleure réponse que dans le reste de la population.

En fin de suivi, les caractéristiques sont :

	<b>Différence de l'HbA1C &gt;-1%</b>	<b>Autre différence de l'HbA1C</b>	<b>p</b>
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-2,379 ± 1,33	+0,374 ± 1,05	<10 <sup>-5</sup>
HbA1C moyenne fin - % - Moyenne/ecart-type	7.36 ± 1,3	8.73 ± 1,59	1.6.10 <sup>-4</sup>
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	1 (1.16)	4 (4.65)	
HbA1C ≤ 7% après uniquement - nb(%)	11 (12.79)	4 (4.65)	
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-3,21 ± 7,34	-2,83 ± 5,26	0,79
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	99,3 ± 16,29	98,1 ± 18,91	0,77

Tableau 17

% exprimés en % de la population totale

		<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Différence HbA1C &gt;-1%</b>	Insuline en fin de suivi - nb (%)	10 (11.63)	18 (20.93)	0.11
	Baisse de la posologie de l'insuline - nb (%)	5 (5.81)	2 (2.33)	0.65

Tableau 18

% exprimés en % de la population totale

Sur le plan statistique, la sous-population meilleure répondeuse ne diffère pas du reste de la population sur le poids moyen de fin de suivi, la variation du poids observée.

Il n'y a pas de différence sur le nombre de patients insulino-requérants en fin de suivi, mais il semble y en avoir moins dans la population meilleure répondeuse, de la même façon il semble y avoir plus de patients pouvant diminuer la posologie quotidienne de l'insuline.

Les patients meilleurs répondeurs ont une HbA1C moyenne de fin de suivi statistiquement plus basse que le reste de la population.

Il semble y avoir plus de patients présentant une HbA1C conforme à l'objectif en fin de suivi.

## V. Evolution de l'insulinothérapie

A l'introduction de l'agoniste du GLP-1, plusieurs situations sont possibles :

51 patients sont vierges d'insulinothérapie, parmi eux 34 resteront sans insuline pendant tout le suivi, 17 devinrent insulino-requérants.

35 patients sont déjà sous insuline.

Pour 8 d'entre eux l'analogue du GLP-1 remplace d'emblée l'insuline. Ce changement de traitement se fait soit parce que l'AMM au moment de la mise en route du traitement par agoniste du GLP-1 n'autorise pas l'association avec l'insuline, soit parce que la dose d'insuline est assez faible pour être arrêtée ou que le recours antérieur à l'insuline n'a pas permis d'obtenir un équilibre correct ou au prix d'une prise pondérale importante.

Pour 27 patients, l'insuline est maintenue en association avec l'analogue du GLP-1, parce que les doses nous semblaient trop élevées pour permettre l'arrêt d'emblée sans danger, et pour certains patients l'association est faite hors AMM mais avec l'accord du patient.

En raison du faible effectif de certaines catégories et notamment des patients arrêtant l'insuline à l'introduction des agonistes, il n'est pas possible d'effectuer un test de khi-2 pour les données qualitatives.

A l'introduction de l'agoniste	Pas d'insuline	Insuline continuée	Insuline arrêtée	p
Nb (%)	51 (59,3)	27 (31,4)	8 (9,3)	
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	8,90 ± 1,58	8,81 ± 1,53	8,23 ± 1,55	0,52
Age – ans -Moyenne/ecart-type	59,1 ± 11,62	63,41 ± 9,07	66 ± 10,3	0.1
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	11,1 ± 8,21	10,72 ± 4,91	11,29 ± 8,78	0.97
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	13,1 ± 9,49	13,78 ± 10,68	9,86 ± 7,88	0.64
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	98,58 ± 19,04	107,46 ± 17,09	99,94 ± 18,92	0,13
HTA – nb (%)	32 (37,21)	17 (19,77)	3 (3,49)	
Dyslipidémie – nb (%)	16 (18,6)	7 (8,14)	2 (2,33)	
Consultations – nb - Moyenne/ecart-type	2,82 ± 1,14	2,63 ± 1,08	2,5 ± 1,41	0,65

Tableau 19

% exprimés en % de la population totale



Evolution de l'insuline	Pas d'insuline		Insuline continuée pendant le suivi				Insuline arrêtée	
	Introduction	Pas d'insuline	Baisse	Augmentation	Arrêt	Pas de modification	Reprise	Arrêt définitif
Liraglutide – nb (%)	11 (12,79)	25 (29.07)	13 (15.12)	4 (4.65)	6 (6.98)	1 (1.16)	3 (3,49)	3 (3.49)
Exenatide – nb (%)	6 (6,98)	9 (10.47)	0	0	0	3 (3.49)	2 (2,33)	0
<b>Total – nb (%)</b>	<b>17 (19,77)</b>	<b>34 (39.53)</b>	<b>13 (15.12)</b>	<b>4 (4.65)</b>	<b>6 (6.98)</b>	<b>4 (4,65)</b>	<b>5 (5,81)</b>	<b>3 (3.49)</b>

Tableau 20

% exprimés en % de la population totale

Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence entre les populations en ce qui concerne l'HbA1C moyenne de départ, l'âge moyen bien que la population sans insuline initialement semble plus jeune, l'ancienneté du diabète, la durée du suivi, le poids moyen initial bien que les patients continuant l'insuline aient un poids moyen plus élevé, et le nombre de consultations au cours du suivi.

Sur les 51 patients sans insuline initialement :

17 patients devinrent insulino-requérants :

14 patients avaient initialement une HbA1C supérieure à 8% et ont été évoqués dans le paragraphe III.d., 3 patients avaient une HbA1C initiale inférieure à 8%.

L'insuline fut introduite pour 8 d'entre eux en raison de la dégradation ou d'une stagnation de l'HbA1C, pour 5 patients en raison d'une amélioration de l'HbA1C insuffisante et dont la mise sous insuline permit une nette diminution, pour 4 patients en raison d'une contre-indication.

7 patients arrêterent l'analogue à l'introduction de l'insuline.

L'insuline fut introduite chez 8 patients peu de temps avant la fin du relevé des données et aucun retour n'est encore possible sur l'évolution de l'HbA1C.

N°	HbA1C avant - %	HbA1C à l'insuline - %	HbA1C après - %	Poids avant - kg	Poids à l'insuline - kg	Poids après - kg	Ancienneté - ans	Age - ans	Arrêt analogue
1	8,1	7,6		89	84,3		13	63	Non
2	8,3	8,4		89	92		9	48	Oui
3	8,5	8,4		75,3	75,3		35	81	Non
4	9,6	8,3	10,2	89,5	102	89	10	45	Oui
5	10,6	10,6		82	85		1	18	Oui
6	8,4	7,9	10,6	121,5	118	118	17	55	Non
7	8,6	8,7		78	78		5	72	Non
8	8,8	10,1	9,5	73	71	76	10	51	Oui
9	8,8	6,6		92	90		10	66	Oui
10	8,9	9,6	11,2	110,5	109,4	107,9	5	56	Non
11	10,2	8,8	8,7	93	88,5	91	1	58	Oui
12	10,6	10,2		80	81,8		12	53	Non
13	11,7	10	10,5	106,9	105	102	21	53	Non
14	11,9	10,9		114	116		41	72	Non
15	7,6	8	8,7	64	59,5	62	4	59	Non
16	7,5	8,5	8,7	112	98	101	4	69	Non
17	7,9	9	9,2	96	99	98	7	71	Oui

Tableau 21

### Description des patients insulino-requérants :

L'absence de données pour certains patients dans cette étude rétrospective ne permet pas l'évaluation comparative de la réponse clinico-biologique à 3 mois de l'introduction des analogues du GLP-1 ou après la mise en place de l'insulinothérapie.

- 4 patients arrêterent l'analogue en raison d'une contre-indication :

L'insuline fut introduite chez 1 patiente en raison d'une grossesse (patiente N°5). L'HbA1C ne s'est pas modifiée pendant le suivi pré-gestationnel et est restée supérieure à 8%. Son poids augmenta de 3 kilogrammes pendant le suivi.

1 patient présenta une insuffisance rénale pendant un séjour en réanimation (patient N°9), l'insuline fut introduite en lieu et place de l'analogue du GLP-1. Son HbA1C était inférieure à 7% lors du changement de traitement. Le patient avait perdu 2 kilogrammes sous analogue du GLP-1.

1 patient fut mis sous insuline après le diagnostic de diabète de type 1 lent (patient N°4). Son HbA1C s'était améliorée sous analogue sans devenir inférieure à 8%, elle augmenta après l'introduction de l'insuline.

1 patient présentant la persistance de symptômes digestifs comprenant des nausées et des douleurs abdominales, associés en raison de leur persistance à une quasi-anorexie, arrêta l'analogue du GLP-1 pour l'insuline (patient N°11). Son HbA1C s'était améliorée sous analogue et peut-être à cause de l'anorexie de 1.4%. Elle resta stable sous insuline sans descendre sous les 8%. Son poids avait diminué sous analogue de 4.5kg et le patient repris 3 kilogrammes après l'instauration de l'insuline.

- 5 patients diminuent l'HbA1C mais pas suffisamment :

Le patient N°1 présente une diminution de l'HbA1C sous les 8% avec l'analogue du GLP-1, ainsi qu'une perte de poids. L'insuline fut associée peu de temps avant la fin du relevé de données, il n'y a donc pas de résultat sur l'évolution sous l'association thérapeutique.

Le patient N°6 présenta une diminution de 0.5% d'HbA1C et une perte de poids de 3kg sous analogue du GLP-1. Après association avec l'insuline, l'HbA1C se dégrada et le poids resta stable.

Le patient N°12 présenta une baisse de l'HbA1C qui reste fortement déséquilibrée, ainsi qu'une prise de poids. L'insuline fut introduite peu de temps avant la fin du relevé de données, il n'y a donc pas de résultat sur l'évolution sous l'association thérapeutique.

Le patient N°13 présenta une baisse de l'HbA1C de presque 2% qui resta très déséquilibrée, et une perte de poids de 2 kilogrammes. Après l'introduction de l'insuline, l'HbA1C augmenta de 0.5%, le poids diminua de 3 kilogrammes.

Le patient N°14 présenta une baisse de 1% d'HbA1C qui reste très déséquilibrée, et une prise de poids de 2 kilogrammes. L'insuline fut associée peu de temps avant la fin du relevé de données, il n'y a donc pas de résultat sur l'évolution sous l'association thérapeutique.

- 3 patients présentent une stagnation de l'HbA1C avant la mise sous insuline :

Le patient N°2 présente une stagnation de l'HbA1C et une prise de poids de 3 kilogrammes sous analogue du GLP-1. L'insuline fut introduite en relais de l'analogue peu de temps avant la fin du relevé de données, il n'y a donc pas de résultat sur l'évolution sous l'association thérapeutique.

Les patients N°3 et 7 présentent une stagnation de l'HbA1C et un poids stable avant l'insuline. L'insuline fut associée peu de temps avant la fin du relevé de données, il n'y a donc pas de résultat sur l'évolution sous l'association thérapeutique.

- 5 patients ont une augmentation de l'HbA1C avant l'introduction de l'insuline :

Le patient N°8 présenta une augmentation de l'HbA1C de 1.2% et une perte de poids de 2 kilogrammes sous analogue. Après le relais par l'insuline, l'HbA1C diminua de 0.6% et le poids augmenta de 5 kilogrammes.

Le patient N°10 a une HbA1C augmentant de 0.7% et un poids diminuant de 1 kilogramme avant d'être associé à l'insuline. Par la suite, l'HbA1C augmenta à nouveau de 1.6% et le poids diminua de 2 kilogrammes.

Les patients N°15 et 16 ont une dégradation de l'HbA1C qui devint supérieure ou égale à 8% justifiant l'introduction de l'insuline en complément de l'analogie. Dans les deux cas, ils avaient observé une perte de poids initiale, d'environ 4 kilogrammes, et ont repris du poids après le passage sous insuline, d'environ 3 kilogrammes.

Le patient N°17 a présenté une dégradation de l'HbA1C de plus de 1% et une augmentation de son poids sous analogue du GLP-1 qui fut remplacé par de l'insuline. Il observa secondairement une augmentation de l'HbA1C et une stagnation du poids, en lien avec des difficultés à respecter les règles hygiéno-diététiques.

#### Sur les 27 patients ayant continué l'insuline (schéma 1):

15 patients bénéficiaient d'une insuline basale uniquement, lente ou semi-lente.

11 patients bénéficiaient d'un schéma à multi-injections comprenant au minimum une insuline basale (lente ou semi-lente) et une insuline rapide (en 1, 2 ou 3 injections quotidiennes).

1 patient bénéficiait d'une insuline mixte en 2 injections quotidiennes.

6 patients (2 patients sous schéma à multi-injections et 4 patients sous schéma à insuline basale seule) ont pu arrêter l'insuline au cours du suivi.

4 patients sous insuline basale seule n'ont pas modifié la posologie au cours du suivi.

7 patients sous insuline basale seule ont pu diminuer la posologie.

2 patients sous schéma à multi-injection ont pu passer à une insuline basale seule, l'un en conservant la même posologie, l'autre en diminuant les doses de l'insuline basale.

2 patients sous schéma à multi-injection ont pu diminuer les doses de chaque insuline sans en arrêter.

2 patients sous schéma à multi-injection ont dû augmenter les doses de chaque insuline.

Le patient bénéficiant d'insuline mixte est passé à un schéma en multi-injection avec une insuline basale et une insuline rapide, avec une diminution de la dose totale d'unités.

1 patient sous schéma en multi-injection a augmenté la posologie de l'insuline basale et diminué la posologie de l'insuline rapide, le total des doses sur 24h en est diminué.

2 patients sous schéma à multi-injection ont diminué la posologie de l'insuline basale et augmenté la posologie de l'insuline rapide, le total des doses sur 24h des deux patients ayant augmenté.

Au total :

6 patients arrêtent le traitement par insuline.

13 patients ont diminué la posologie quotidienne de l'insuline ou le nombre d'injection.

8 patients ont augmenté les doses quotidiennes ou n'ont pas modifié le traitement par insuline.

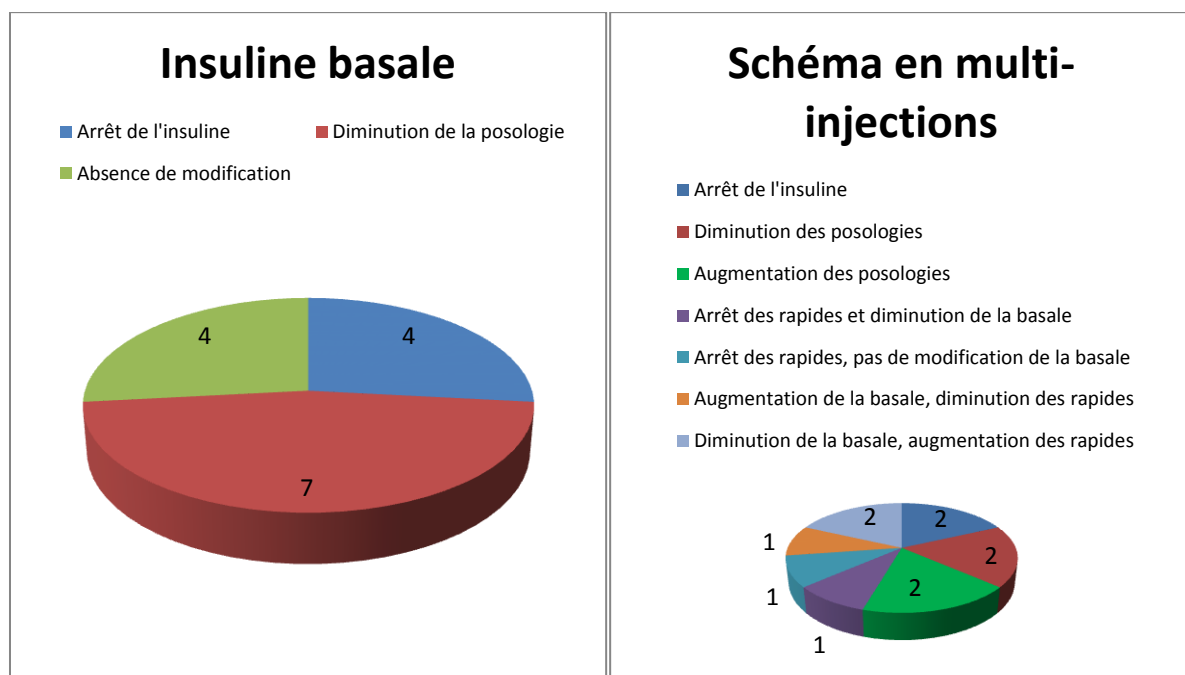


Schéma 1

Parmi les 13 patients ayant pu diminuer les doses d'insuline, 5 patients ont une baisse de l'HbA1C de plus de 1% avec une HbA1C initiale plus haute que les 8 autres patients qui présentent une dégradation ou une stagnation de l'HbA1C. L'ensemble des patients, à l'exception d'un seul, perdent en fin de suivi au moins 1kg.

Parmi les 4 patients dont les doses d'insuline furent augmentées au cours du suivi, 2 patients présentent en fin de suivi une baisse de l'HbA1C associée à une prise de poids de plus de 4kg, 2 patients ont une dégradation de l'HbA1C mais perdent du poids de façon conséquente.

Parmi les 6 patients arrêtant l'insuline au cours du suivi, 4 patients présentent une baisse de l'HbA1C d'au moins 0.5%, 2 patients ont une stagnation de l'HbA1C. Ils perdent tous plus de 1.5kg en fin de suivi. 5 patients obtiennent ou conservent une HbA1C inférieure à 7%, 1 patient conserve une HbA1C supérieure à 7%.

Sur les 8 patients ayant arrêté l'insuline à l'introduction des analogues du GLP-1 :

5 patients reprirent l'insuline au cours du suivi en raison d'une dégradation de l'HbA1C. Cette reprise se fit dans les 6 mois pour 4 d'entre eux, au bout d'un an et demi pour le cinquième. Dans tous les cas, une perte de poids d'au moins 1.5kg était associée à la dégradation du diabète.

Les 3 autres patients ont arrêté l'insuline définitivement. 2 présentent une baisse de l'HbA1C d'au moins 2%, le troisième présente une stagnation. Le patient avec une stagnation de l'HbA1C perd du poids ainsi qu'un des patients présentant une baisse de l'HbA1C ; le troisième patient diminuant son HbA1C présente une prise de poids de 1kg.

Les tableaux présentant les données de chaque sous-groupe sont disponibles au niveau de l'annexe.

Les données en fin de suivi sont :

43 patients ne sont pas sous insuline en fin de suivi : 34 patients sont restés vierges d'insulinothérapie, 6 patients avaient continué l'insuline et ont pu l'arrêter, 3 patients l'avaient arrêté à l'introduction de l'analogue.

21 patients ont conservé l'insuline pendant tout le suivi.

5 patients ont repris l'insuline.

17 patients sont devenus insulino-requérants.

	Pas d'insuline	Insuline introduite	Insuline continuée		Arrêt initial	
			puis arrêtée	pendant tout le suivi	puis reprise	et définitif
Nb (%)	34 (39.53)	17 (19.77)	6 (6.98)	21 (24.42)	5 (5.81)	3 (3.49)
HbA1C initiale - % - moyenne/ecart-type	8,76 ± 1,68	9,18 ± 1,36	7,58 ± 1,09	9,16 ± 1,47	7,82 ± 1,72	8,9 ± 0,61
HbA1C finale - % - moyenne/ecart-type	7,56 ± 1,28	9,34 ± 1,29	6,45 ± 0,73	9,05 ± 1,68	9,26 ± 1,09	7,2 ± 1,32
Différence HbA1C - % - moyenne/ecart-type	-1,19 ± 1,77	+0,16 ± 1,24	-1,13 ± 1,05	-0,11 ± 1,67	+1,44 ± 1,23	-1,7 ± 1,81
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	2 (2.33)	0	2 (2.33)	1 (1.16)	0	0
HbA1C ≤ 7% après uniquement - nb (%)	9 (10.47)	1 (1.16)	3 (3.49)	0	0	2 (2.33)
Poids initial – kg - moyenne/ecart-type	101,82 ± 19,72	92,1 ± 16,25	101,07 ± 11,96	109,29 ± 18,11	95,98 ± 20,72	106,53 ± 17
Poids final – kg - moyenne/ecart-type	99,22 ± 18,6	91,02 ± 14,92	94,38 ± 14,48	105,62 ± 18,18	90,62 ± 21,54	105,3 ± 15,73
Différence poids – kg - moyenne/ecart-type	-2,6 ± 7,23	-1,08 ± 3,68	-6,68 ± 3,63	-3,66 ± 5,99	-5,36 ± 5,12	-1,23 ± 2,04
Age – ans - moyenne/ecart-type	59,53 ± 10,22	58,24 ± 14,32	59,83 ± 5,71	64,43 ± 9,69	64,6 ± 9,94	68,33 ± 12,66
Ancienneté diabète – ans - moyenne/ecart-type	10,61 ± 6,34	12,06 ± 11,15	9,56 ± 5,68	10,55 ± 4,8	9,2 ± 5,81	11,05 ± 14,12

Tableau 22

% exprimés en % de la population totale

Les patients restés non insulino-dépendants ou ayant pu stopper l'insuline ont un poids initial plus élevé que les patients devenus ou restés insulino-requérants. La perte de poids observée a tendance à être supérieure pour les patients sans insuline en fin d'étude.

L'âge et l'ancienneté d'évolution du diabète ne sont pas discriminants.

## VI. Evolution pondérale

Poids	Total	Liraglutide	Exenatide	p
Différence – kg - moyenne	-2,96			<0,001
Différence de poids – kg - Moyenne/ecart-type	-2.96 ± 5,97	-3.39 ± 6	-1.54 ± 5,94	0.23
Poids moyen initial – kg - Moyenne/ecart-type	101.5 ± 18,67	104.48 ± 18,84	91.63 ± 14,53	0.006
Poids moyen final - kg -Moyenne/ecart-type	98.54 ± 18,01	101.1 ± 18,4	90.09 ± 13,99	0.016

Tableau 23

Il n'y a pas de différence entre le groupe traité par liraglutide et le groupe traité par exenatide en ce qui concerne la différence de poids observée pendant le suivi.

En revanche, les patients traités par liraglutide avaient un poids moyen initial statistiquement plus important que les patients traités par exenatide ( $p = 0.006$ ), de même qu'ils ont un poids moyen final plus élevé ( $p = 0.016$ ).

La différence moyenne, tous analogue confondus, au cours du suivi est de -2.96kg et correspond à la moyenne de perte de poids attendue.

### a. Caractéristiques des patients perdant au moins 3kg :

Le critère d'efficacité concernant le poids définit pour cette étude est une baisse de 3 kilogrammes.

40 patients obtiennent une perte pondérale en fin de suivi d'au moins 3kg.

Sur le plan statistique, la population avec cette perte de poids ne diffère pas du reste de la population pour l'HbA1C moyenne initiale, l'âge, l'ancienneté du diabète, la durée moyenne du suivi ou le nombre de consultations, le nombre de patients insulino-requérants initialement, le nombre de patients traités par antihypertenseurs ou pour une dyslipidémie.

En revanche, les patients avec une perte de poids d'au moins 3kg ont un poids moyen initial statistiquement plus élevé que le reste de la population ( $p = 0.01$ ).



	Perte de poids ≥ 3kg	Modification du poids <3kg	p
Nb (%)	40 (46,51)	46 (53,49)	0.17
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	8,69 ± 1,52	8,92 ± 1,58	0,49
Age – ans - Moyenne/ecart-type	61,8 ± 9,48	60,4 ± 12,24	0,57
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	10,36 ± 6,11	11,58 ± 8,14	0,45
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	12,98 ± 10,12	13,12 ± 9,43	0,95
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	107.28 ± 20,01	96.47 ± 15,98	0.01
Consultations – nb - Moyenne/ecart-type	2,59 ± 0,96	2,86 ± 1,29	0,28

Tableau 24

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
Perte de poids ≥ 3kg	Insuline en début de suivi – nb (%)	21 (24,42)	19 (22,09)	0.19
	HTA – nb (%)	27 (31,4)	13 (15,11)	0.13
	Dyslipidémie – nb (%)	13 (15,11)	27 (31,4)	0.81

Tableau 25

% exprimés en % de la population totale

En fin de suivi, les caractéristiques sont :

	Perte de poids ≥ 3kg	Modification du poids <3kg	p
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-0,31 ± 1,844	-0,725 ± 1,603	0,27
HbA1C moyenne fin – % - Moyenne/ecart-type	8,38 ± 1,87	8,2 ± 1,37	0,61
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	2 (2,33)	3 (3,49)	
HbA1C ≤ 7% après uniquement – nb (%)	8 (9,3)	7 (8,14)	
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-7.498 ± 4,41	+0.991 ± 4,08	<10 <sup>-5</sup>
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	99.78 ± 19,55	97.46 ± 16,59	0.649

Tableau 26

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
Perte de poids ≥ 3kg	Insuline en fin de suivi - nb (%)	19 (22,09)	21 (24,42)	0,83
	Baisse de la posologie de l'insuline - nb (%)	8 (9,3)	4 (4,65)	0.67

Tableau 27

% exprimés en % de la population totale

En raison d'un manque d'effectif, les tests du Khi-2 n'ont pu être pratiqués pour certaines données.

Tous analogues confondus, il existe une perte de poids statistiquement supérieure, qui n'est pas associée à une différence statistique de l'HbA1C initiale, de la variation de l'HbA1C ou du poids final. Le nombre de patients traités par insuline en fin de suivi est identique quelle que soit la perte de poids, mais il semble qu'un plus grand nombre de patient aient pu diminuer les doses d'insuline.

Il semblerait qu'il y ait plus de patients sous analogue du GLP-1 obtenant une HbA1C inférieure ou égale à 7% que de patients conservant une HbA1C à l'objectif thérapeutique.

L'absence de significativité retrouvée entre les variations de l'HbA1C dans les deux groupes n'empêche pas de constater que la population perdant au moins 3kg présente une différence de l'HbA1C au cours du suivi inférieure à la différence de l'HbA1C présentée par le groupe avec une perte de poids moindre. Or la perte de poids devrait améliorer l'insulino-sensibilité, à moins qu'elle ne soit dû à l'effet incrétine ou qu'elle ne soit le reflet de l'aggravation d'un diabète déséquilibré.

Nous nous sommes donc intéressés à la variation de l'HbA1C chez ces patients perdant au moins 3kg au cours du suivi et il s'avère que certains patients l'améliore alors que d'autres observent une dégradation de leur diabète.

Dans l'hypothèse de caractéristiques différentes au sein de ces deux sous-populations, pouvant expliquer la faible variation de l'HbA1C malgré la perte de poids, nous avons décidé de les étudier comparativement.

Diminution poids $\geq$ -3kg	Baisse HbA1C $\geq$ -0,5%	Autre évolution de l'HbA1C	P
Nb (%)	20 (23,26)	20 (23,26)	
Age – ans - Moyenne/ecart-type	61 $\pm$ 8,37	61,95 $\pm$ 10,2	0.75
Ancienneté du diabète – ans - Moyenne/ecart-type	9,48 $\pm$ 5,56	10,67 $\pm$ 7,27	0.56
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	9,38 $\pm$ 1,46	8,04 $\pm$ 1,38	0.0049
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-1,815 $\pm$ 1,06	+1,1 $\pm$ 1,16	$< 10^{-6}$
HbA1C moyenne fin - % - Moyenne/ecart-type	7,56 $\pm$ 1,5	9,14 $\pm$ 1,86	0.0054
HbA1C $\leq$ 7% avant et après - nb (%)	1 (1,16)	1 (1,16)	
HbA1C $\leq$ 7% après uniquement – nb (%)	7 (8,14)	1 (1,16)	
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	102,3 $\pm$ 17,11	112,25 $\pm$ 21,95	0.12
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-7,27 $\pm$ 4,86	-7,73 $\pm$ 3,97	0.74
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	95,03 $\pm$ 17,73	104,53 $\pm$ 20,86	0.13
Insuline en début de suivi - nb (%)	8 (9,3)	13 (15,12)	0.1
Insuline en fin de suivi - nb (%)	6 (6,98)	13 (15,12)	0.029
Baisse posologie de l'insuline - nb (%)	4 (4,65)	4 (4,65)	0.69
HTA - nb (%)	15 (17,44)	12 (13,95)	0.25
Dyslipidémie - nb (%)	7 (8,14)	6 (6,98)	0.41
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	9,58 $\pm$ 7,36	16,95 $\pm$ 11,39	0.02
Consultations – nb - Moyenne/ecart-type	2,25 $\pm$ 0,64	2,9 $\pm$ 1,12	0.032

Tableau 28

% exprimés en % de la population totale

### Caractéristiques initiales :

Au niveau de ces 40 patients perdant au moins 3 kilogrammes au cours du suivi, on constate en début de suivi :

La moitié des patients présente une baisse de l'HbA1C en fin de suivi d'au moins 0.5%, alors que l'autre moitié (23.26% de la population totale) présente une stagnation ou une augmentation de l'HbA1C.

Les deux sous-populations de patients ne présentent pas de différence significative en ce qui concerne la moyenne d'âge, l'ancienneté du diabète, le poids moyen initial, le nombre de patients insulino-requérants initialement, le nombre de patients traités pour une HTA ou une dyslipidémie. Il semble cependant y avoir une tendance en faveur d'un diabète plus récent pour les patients ayant perdu au moins 0.5% d'HbA1C ainsi qu'un poids moyen initial moins important et moins de patients insulino-requérants.

En revanche, il existe des différences statistiques entre les deux sous-populations :

L'HbA1C moyenne initiale est statistiquement plus haute chez les patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C et au moins 3kg. Ces patients ont de plus été suivis moins longtemps et vus moins de fois en consultation.

#### Caractéristiques de fin de suivi :

Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence entre le poids moyen final et la perte de poids observée dans les deux sous-populations, ni entre le nombre de patients ayant pu diminuer les doses d'insuline au cours du suivi. Une tendance à un poids moyen final moins important chez les patients diminuant à la fois l'HbA1C d'au moins 0.5% et ayant une perte de poids d'au moins 3 kilogrammes se dessine, mais le poids initial était déjà plus faible.

Il existe en revanche une différence statistique concernant l'HbA1C moyenne de fin de suivi ( $p = 0.0054$ ), de plus le nombre de patients insulino-requérants est statistiquement moins important chez les patients perdant au moins 3 kilogrammes et au moins 0.5% d'HbA1C.

Bien que les calculs statistiques n'aient pu être pratiqués en raison d'un manque d'effectif, il y a plus de patients avec une HbA1C inférieure à 7% en fin de suivi chez les patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C que chez les autres patients.

L'ensemble des données des patients perdant au moins 3kg est disponible au niveau de l'annexe.

Parmi ces 40 patients perdant au moins 3kg, il ressort qu'un petit nombre d'entre eux présente une perte de poids particulièrement importante qu'il nous a semblé intéressante d'évaluer afin de voir si elle n'interférait pas sur la variation de l'HbA1C.

#### b. Caractéristiques des patients perdant au moins 10% du poids initial :

Dans les études publiées sur les analogues du GLP-1, il est à chaque fois noté qu'un certain nombre de patients présentent pendant le suivi une perte de poids pouvant atteindre plus de 10% du poids initial.

Dans notre étude, 10 patients perdent ainsi au moins 10% du poids initial.

Sur le plan statistique, ils ne présentent pas de différence avec le reste de la population en ce qui concerne l'HbA1C moyenne initiale, l'âge, l'ancienneté du diabète, le nombre de patients initialement insulino-requérants, ainsi que le nombre de patients traités par antihypertenseurs ou pour une dyslipidémie.

Bien que non statistique, ces patients semblent présenter un poids moyen initial plus important.

Ils ont été suivis statistiquement plus longtemps que le reste de la population, avec une tendance à un plus grand nombre de consultations.

	Perte de poids ≥ 10%	Modification autre du poids	p
Nb (%)	10 (11,63)	76 (88,37)	10 <sup>-6</sup>
HbA1C moyenne début - % - Moyenne/ecart-type	8,29 ± 1,1	8,88 ± 1,59	0,26
Age – ans - Moyenne/ecart-type	59,6 ± 10,85	61,3 ± 11	0,65
Ancienneté – ans -Moyenne/ecart-type	10 ± 6,24	11,12 ± 7,37	0,66
Délai du suivi – mois - Moyenne/ecart-type	20,1 ± 13,58	12,09 ± 8,76	0,013
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	106.46 ± 19,96	100.84 ± 18,54	0.374
Consultations – nb - Moyenne/ecart-type	3,2 ± 1,4	2,67 ± 1,1	0,17

Tableau 29

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
<b>Perte de poids ≥10%</b>	Insuline en début de suivi – nb (%)	4 (4,65)	6 (6,98)	0.74
	HTA – nb (%)	6 (6,98)	4 (4,65)	0.99
	Dyslipidémie – nb (%)	3 (3,49)	7 (8,14)	0.99

Tableau 30

% exprimés en % de la population totale

En fin de suivi, les caractéristiques sont :

	Perte de poids ≥ 10%	Modification autre du poids	p
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-0,38 ± 1,944	-0,541 ± 1,71	0.78
HbA1C moyenne fin - % - Moyenne/ecart-type	7,91 ± 1,47	8,34 ± 1,65	0,44
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	0	5 (5.81)	
HbA1C ≤ 7% après uniquement - nb(%)	3 (3,49)	12 (13.95)	
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-13.39 ± 4,354	-1.58 ± 4,665	< 10 <sup>-5</sup>
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	93.07 ± 17,6	99.26 ± 18,06	0.31

Tableau 31

% exprimés en % de la population totale

		Oui	Non	p
Perte de poids ≥ 10%	Insuline en fin de suivi - nb (%)	4 (4,65)	6 (6,98)	0,74
	Baisse de la posologie de l'insuline - nb (%)	0	2 (2,33)	0.13

Tableau 32

% exprimés en % de la population totale

Les patients avec une perte de poids d'au moins 10% du poids initial à la fin du suivi ont une HbA1C moyenne finale et une variation de l'HbA1C similaires, le poids moyen final est inférieur sans atteindre la signification. De même, il n'y a pas de différence non plus entre le nombre de patients insulino-requérants et le nombre de patients non insulino-requérants, ou entre le nombre de patients ayant pu diminuer les doses d'insuline et le nombre de patients ayant dû augmenter les doses d'insuline.

Proportionnellement plus de patients atteignent l'objectif d'une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7% dans le groupe présentant une perte pondérale supérieure à 10%, soit 30% contre 15.7% des patients n'affichant pas une telle perte de poids, mais ils ne représentent que 3.49% de la population totale étudiée du fait du petit nombre de patients.

La variation de l'HbA1C des patients avec cette forte variation du poids est légèrement plus faible que pour le reste de la population, or l'HbA1C moyenne de fin de suivi est plus basse, sans être significative, ce qui peut sembler paradoxal et fait supposer que les patients ont des comportements différents, justifiant de faire une stratification de la variation de l'HbA1C.

Les patients ont donc été séparés en deux groupes, les patients présentant une baisse de l'HbA1C d'au moins 0.5% et les autres répondeurs, puis en raison de leur nombre restreint ils ont été regardés un à un.

Du fait du nombre restreint de patients, les tests statistiques de khi-2 ne sont pas praticables pour les données qualitatives.

<b>Diminution poids ≥ - 10%</b>	<b>Baisse HbA1C ≥ -0,5%</b>	<b>Autre évolution de l'HbA1C</b>	<b>p</b>
Nb (%)	5 (5,81)	5 (5,81)	
Age - ans - Moyenne/ecart-type	58,8 ± 10,26	60,4 ± 12,58	0.83
Ancienneté du diabète - ans - Moyenne/ecart-type	10,5 ± 3,11	9,6 ± 8,38	0.83
HbA1C début - % - Moyenne/ecart-type	8,9 ± 0,54	7,68 ± 1,22	0.08
Différence de l'HbA1C - % - Moyenne/ecart-type	-2,18 ± 0,37	+1,42 ± 0,51	4.17.10 <sup>-6</sup>
HbA1C fin - % - Moyenne/ecart-type	6,72 ± 0,51	9,1 ± 1,05	0.038
HbA1C ≤ 7% avant et après - nb (%)	0	0	
HbA1C ≤ 7% après uniquement - nb(%)	3 (3,49)	0	
Poids avant – kg - Moyenne/ecart-type	97,32 ± 14,79	115,6 ± 21,65	0.163
Différence du poids – kg - Moyenne/ecart-type	-13,52 ± 6,02	-13,26 ± 2,53	0.93
Poids après – kg - Moyenne/ecart-type	83,8 ± 9,23	102,34 ± 19,63	0.104
Insuline en début de suivi - nb (%)	1 (1,16)	3 (3,49)	
Insuline en fin de suivi - nb (%)	0	4 (4,65)	
Baisse posologie de l'insuline - nb (%)	0	0	
HTA - nb (%)	3 (3,49)	3 (3,49)	
Dyslipidémie - nb (%)	2 (2,33)	1 (1,16)	
Délai du suivi - mois - Moyenne/ecart-type	12,4 ± 8,2	27,8 ± 14,13	0.079
Nombre de consultations – nb – Moyenne/ecart-type	2,4 ± 0,55	4 ± 1,58	0.085

Tableau 33

% exprimés en % de la population totale

### Caractéristiques initiales :

Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence entre les deux sous-populations en ce qui concerne l'HbA1C moyenne de départ bien qu'elle tende à être plus importante pour les patients avec une perte d'au moins 0.5% d'HbA1C, la moyenne d'âge, l'ancienneté du diabète.

Il n'y a pas non plus de différence statistique concernant le délai du suivi mais il tend fortement à être plus court chez les patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C ; de même

le poids moyen initial tend à être moins important chez les patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C.

4 patients étaient initialement sous insuline, 1 patient l'arrêta à l'introduction de l'analogue du GLP-1, 1 autre patient arrêta l'insuline en cours de suivi en raison de l'amélioration de l'HbA1C.

En fin de suivi, 4 patients étaient sous insuline : elle fut réintroduite chez le patient qui l'avait arrêté à l'introduction de l'analogue du GLP-1 en raison de la dégradation de l'HbA1C, l'insuline fut de même introduite chez 1 autre patient qui présentait une dégradation de l'insuline. Les 2 autres patients ont conservé l'insuline en raison de la dégradation de l'HbA1C.

#### Caractéristiques de fin de suivi :

Sur le plan statistique, il n'y a pas de différence entre la variation du poids des deux sous-populations au cours du suivi et le poids moyen final tend à être plus bas chez les patients ayant perdu au moins 0.5% d'HbA1C.

En revanche, statistiquement, l'HbA1C de fin de suivi est plus basse chez les patients perdant au moins 0.5% de l'HbA1C et plus de 10% du poids initial.

Sur les 5 patients avec une amélioration du diabète, 3 atteignent l'objectif recommandé d'une HbA1C inférieure ou égale à 7%, les 2 autres en sont très proches.

Sur les 5 patients dont le diabète se détériore, la perte de poids semble trop importante selon l'expérience clinique pour les niveaux d'HbA1C atteints. De même, la prise de poids attendue chez les 5 patients dont le diabète s'améliore est dénoncée par la perte de poids observée.



N°	HbA1C initiale - %	HbA1C finale - %	Différence HbA1C - %	Poids initial - kg	Poids final - kg	Différence de poids - kg	% du poids initial	insuline avant	Insuline après
1	9,3	6,7	-2,6	83	75	-8	-0,1	Non	Non
2	9,2	6,7	-2,5	118,8	95	-23,8	-0,2	Non	Non
3	8	5,9	-2,1	90	77,5	-12,5	-0,14	Oui	Non
4	9,2	7,2	-2	88,6	77,5	-11,1	-0,13	Non	Non
5	8,8	7,1	-1,7	106,2	94	-12,2	-0,11	Non	Non
6	8,2	9	+0,8	92,8	82	-10,8	-0,12	Oui	Oui
7	7,5	8,7	+1,2	112	101	-11	-0,1	Non	Oui
8	9,5	10,9	+1,4	124,3	110,7	-13,6	-0,11	Oui	Oui
9	6,7	8,2	+1,5	148	131	-17	-0,11	Non	Non
10	6,5	8,7	+2,2	100,9	87	-13,9	-0,14	Oui	Oui

Tableau 35

N°	Ancienneté du diabète (ans)	Age (ans)	Variation de l'HbA1C - %	Variation du poids - kg
1	10	67	-2,6	-8
2	9	45	-2,5	-23,8
3	8	68	-2,1	-12,5
4	>10	63	-2	-11,1
5	15	51	-1,7	-12,2
6	6	78	+0,8	-10,8
7	4	69	+1,2	-11
8	17	54	+1,4	-13,6
9	20	48	+1,5	-17
10	1	53	+2,2	-13,9

Tableau 36

### Au total :

5 patients améliorent poids et HbA1C :

3 patients obtiennent une HbA1C inférieure à 7%, 2 patients en sont proches.

1 patient était sous insuline avant l'introduction de l'analogue du GLP-1 et a pu l'arrêter définitivement.

5 patients diminuent le poids dans la même proportion mais détériorent leur HbA1C :

3 patients sont initialement sous insuline. 1 patient a arrêté l'insuline à l'introduction de l'analogue mais a dû la reprendre (patient N°10).

1 patient a été secondairement insulino-requérant.

Au final, 4 patients sont donc sous insuline.

Aucun patient n'arrêta l'analogue du GLP-1.

Il semblerait que la perte de poids que présentent les patients sous agonistes du GLP-1, quelle qu'elle soit, soit plus importante chez des patients présentant initialement un diabète déséquilibré. Bien que les analogues du GLP-1 semblent permettre une diminution de l'HbA1C dans la moitié des cas, voire permette à un plus grand nombre de patients d'obtenir une HbA1C inférieure à 7%, l'autre moitié de patients détériore son HbA1C.

## **VII. Effet prise en charge**

Certains patients ont nettement amélioré leur HbA1C, mais peu leur surcharge pondérale.

D'autres ont présenté une évolution concordante de l'HbA1C et du poids.

Certains enfin ont fortement diminué leur poids mais ont dégradé leur HbA1C.

Physiologiquement, il est reconnu qu'un sujet diabétique dont le diabète est anciennement déséquilibré et essentiellement en présence d'un niveau d'HbA1C élevé supérieur à 9%, le poids est maintenu à un niveau inférieur à celui qu'il serait en l'absence de diabète pour le même patient. Cette différence s'explique par l'hyperglycémie chronique qui entraîne une glycosurie et donc une fuite de calories, associée à la mise en branle d'un catabolisme généralisé.

Le retour à l'équilibre glycémique s'accompagne d'une prise en charge pondérale de 2 à 3 kilogrammes pour chaque 1% de réduction de l'HbA1C.

Cette prise de poids « obligatoire » est contrariante pour les patients qui sont déjà en surpoids voire obèses. Ceci peut donc conduire à des arrêts du traitement et elle doit donc être antagonisée par la mise en place des mesures hygiéno-diététiques.

La metformine a prouvé qu'elle avait un effet plutôt favorable sur le poids et les études argumentent aussi en faveur d'un effet favorable des analogues du GLP-1.

A contrario, une détérioration rapide de l'HbA1C peut entraîner une perte de poids involontaire. L'ampleur de la perte de poids est moins bien documentée dans la littérature.

A partir de là, nous avons regardé ce qu'aurait été la variation de poids si elle avait été due uniquement à la fluctuation de l'HbA1C afin de dégager un effet « prise en charge » (mesures hygiéno-diététiques et peut-être un effet propre au traitement).

Afin de permettre la mise en place des formules mathématiques utilisées, nous avons retenu de façon arbitraire une perte de 2 à 3 kg pour 1% d'HbA1C ayant augmenté, tout comme nous avons retenu une augmentation de 2 à 3 kg pour 1% d'HbA1C ayant diminué.

a. Population générale :

Le détail des différences observées et théoriques pour chaque patient est disponible au niveau de l'annexe.

Les résultats statistiques retrouvent une différence entre la variation de poids constatée et la variation attendue ( $p = 1.245.10^{-7}$  pour une prise de 2kg pour 1% d'HbA1C ayant diminué;  $p = 1.477.10^{-7}$  pour une prise attendue de 3kg) en faveur d'une plus grande perte de poids constatée.

b. Patients présentant une baisse de l'HbA1C d'au moins 0.5% :

Les résultats statistiques retrouvent une différence entre la différence de poids constatée et la différence attendue ( $p = 1.954.10^{-7}$  pour une prise de 2kg ;  $p = 7.788.10^{-9}$  pour une prise attendue de 3kg) en faveur d'une plus grande perte de poids constatée.

Le détail des différences attendues et observées est disponible dans l'annexe.

Variation de poids pour		Valeurs observées					Valeurs observées				
1% d'HbA1C	2kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	13,6	-12,8	8,7	-0,2	-4,3	0,4	-4,7
		11,5	-4,4	1,4	8,8	-7,4	7,7	-0,1	2,2	0,2	2
		10,8	-4,3	1	8,6	-7,6	8,5	-0,1	15	0,2	14,8
		11,3	-3,90	-7	7,8	-14,8	7,5	-0,1	-2,1	0,2	-2,3
		10,6	-3,9	-7,4	7,8	-15,2	6,8	-0,1	0	0,2	-0,2
		9,3	-3,4	-3	6,8	-9,8	10,6	0	3	0	3
		9,6	-3,4	-1,4	6,8	-8,2	8,1	0	-7	0	-7
		9,3	-2,6	-8	5,2	-13,2	6,2	0	-1,5	0	-1,5
		10,6	-2,5	4,5	5	-0,5	7,2	0	-1	0	-1
		8,9	-2,5	-23,8	5	-28,8	8,3	0,1	3	-0,2	3,2
		9,2	-2,50	-5,8	5	-10,8	8,6	0,1	-2	-0,2	-1,8
		8,8	-2,20	-2	4,4	-6,4	9,4	0,1	0	-0,2	0,2
		9,9	-2,10	-5,6	4,2	-9,8	8,5	0,2	-1,7	-0,4	-1,3
		8	-2,10	-12,5	4,2	-16,7	9,9	0,3	-2	-0,6	-1,4
		9,2	-2	-11,1	4	-15,1	8,1	0,4	3	-0,8	3,8
		8,6	-1,9	1	3,8	-2,8	9,5	0,5	-1,4	-1	-0,4
		8,8	-1,7	-12,2	3,4	-15,6	9,6	0,6	-7	-1,2	-5,8
		8,1	-1,5	-3,2	3	-6,2	8,9	0,6	-0,5	-1,2	0,7
		8,9	-1,5	-2,2	3	-5,2	8,8	0,7	3	-1,4	4,4
		11,5	-1,5	-1,5	3	-4,5	8,2	0,8	-10,8	-1,6	-9,2
		9	-1,4	-4,8	2,8	-7,6	6,6	0,8	0	-1,6	1,6
		9,2	-1,4	-2	2,8	-4,8	7,6	0,9	2,3	-1,8	4,1
		10,2	-1,4	-1	2,8	-3,8	8	1	-6,2	-2	-4,2
		8,4	-1,2	13,6	2,4	11,2	6,6	1	-7,2	-2	-5,2
		11,7	-1,2	-4,9	2,4	-7,3	7,6	1,1	-2	-2,2	0,2
		6,1	-1,1	14	2,2	11,8	7,5	1,2	-11	-2,4	-8,6
		9,5	-1,1	-4,8	2,2	-7	7,9	1,3	2	-2,6	4,6
		11,4	-1,1	-2	2,2	-4,2	8,9	1,3	-1	-2,6	1,6
		8,8	-1	-4	2	-6	12	1,4	-13,6	-2,8	-10,8
		7,8	-1	2	2	0	9,5	1,4	-10,4	-2,8	-7,6
		11,9	-1	-2,5	2	-4,5	6,7	1,5	-17	-3	-14
		7,9	-0,9	3,1	1,8	1,3	7,5	1,6	-5,6	-3,2	-2,4
		7,6	-0,9	-3,5	1,8	-5,3	10	2	-3	-4	1
		12,1	-0,8	-3	1,6	-4,6	8,4	2,2	-3,5	-4,4	0,9
		8,6	-0,7	-8	1,4	-9,4	6,5	2,2	-13,9	-4,4	-9,5
		8,4	-0,6	-2	1,2	-3,2	8,9	2,3	-2,6	-4,6	2
		8,7	-0,6	-0,6	1,2	-1,8	6,6	3,2	-3,3	-6,4	3,1
		9,2	-0,5	-8,1	1	-9,1	8,5	3,5	-9,8	-7	-2,8
		8,1	-0,5	-4,7	1	-5,7					
		7,9	-0,5	2	1	1					
		6,3	-0,5	-1,8	1	-2,8					
		7,4	-0,4	-4,7	0,8	-5,5					
		7,7	-0,4	-7	0,8	-7,8					
		10,6	-0,4	1,8	0,8	1					
		7,8	-0,4	-4	0,8	-4,8					
		8,7	-0,4	-0,4	0,8	-1,2					
		6,8	-0,3	4,1	0,6	3,5					
		8	-0,2	-5,2	0,4	-5,6					

Moyenne	-0,522	-2,957	1,044	-4,001
E-type	1,727	5,975	3,454	6,616
Effectif	86	86	86	86

t de Student	5,608
p :	1,245.10 <sup>-7</sup>

Tableau 37

Variation de poids attendue (pour une perte de 2kg pour 1% d'HbA1C ayant diminué) et variation observée dans la population totale.

c. Patients avec une perte de poids > 10% du poids initial et dégradation de l'HbA1C :

En ciblant plus particulièrement les patients présentant une perte de poids supérieure à 10% du poids initial, et présentant une dégradation de l'HbA1C pouvant expliquer cette perte de poids, les résultats statistiques retrouvent une différence entre la variation du poids observée et celle théoriquement attendue (p = 0.004 pour une variation de 2kg pour 1% d'HbA1C ayant augmenté, p = 0.017 pour une diminution de 3kg pour 1% d'HbA1C ayant augmenté).

Variation de poids pour		Valeurs observées			Théorique	
1% d'HbA1C :	2kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		12	1,4	-13,6	-2,8	-10,8
		9,5	1,4	-10,4	-2,8	-7,6
		6,7	1,5	-17	-3	-14
		6,5	2,2	-13,9	-4,4	-9,5
		8,5	3,5	-9,8	-7	-2,8
Moyenne			2	-12,94	-4	-8,94
E-type			0,903	2,922	1,806	4,149
Effectif			5	5	5	5
t de Student						4,818
p :						0,004

Tableau 64

Variation de poids pour		Valeurs observées			Théorique	
1% d'HbA1C :	3kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		12	1,4	-13,6	-4,2	-9,4
		9,5	1,4	-10,4	-4,2	-6,2
		6,7	1,5	-17	-4,5	-12,5
		6,5	2,2	-13,9	-6,6	-7,3
		8,5	3,5	-9,8	-10,5	0,7
Moyenne			2	-12,94	-6	-6,94
E-type			0,903	2,922	2,708	4,899
Effectif			5	5	5	5
t de Student						3,167
p :						0,017

Tableau 65

# Discussion

## I. Population globale

La population étudiée est une population composée de patients tout-venants, adressés par le médecin généraliste. Beaucoup de patients ont de grandes difficultés à entreprendre ou maintenir des modifications des habitudes alimentaires et à lutter contre la sédentarité.

151 patients sont retrouvés par le logiciel informatique et malheureusement 65 ne peuvent être analysés. On ignore pour ces patients si le traitement a été poursuivi en ambulatoire par le médecin traitant et surtout s'il a été efficace. L'absence de retour des patients adressés par le généraliste pourrait laisser supposer un bénéfice du traitement, auquel cas le nombre de patients ayant tiré bénéfice a été sous-évalué. Mais il faut aussi ne pas oublier que les diabétiques sont souvent non-compliants et les effets secondaires possibles ont pu les détourner de revenir. De plus, certains patients trouvant acceptable un traitement en injection sous-cutanée ont peut-être pu secondairement être convaincus par le généraliste de remplacer l'agoniste du GLP-1 par de l'insuline en cas de persistance d'une HbA1C non à l'objectif, sans recourir au spécialiste.

Dans ces deux derniers cas, l'échec du traitement ou l'insuffisance de réponse ont été sous-évalués. Aussi faudrait-il envisager un prochain travail où les informations sur le devenir des patients seraient recherchées, soit par une enquête auprès des patients, soit par une enquête auprès du médecin traitant, voire un cumul des deux.

Le recueil des données par le système informatique n'a permis de retrouver que les patients ayant été hospitalisés et traités par analogue du GLP-1. En effet, seuls les dossiers d'hospitalisation sont informatisés sur le centre hospitalier de Quimper, ainsi les patients venus en consultation ne peuvent être sélectionnés par le DIM. Ceci explique le nombre relativement faible de patients recrutés et il est vraisemblable au moins pour les premières années de prescription des agonistes du GLP-1 que les patients n'ayant pas eu recours à l'hospitalisation soient différents (probablement moins déséquilibrés, avec moins de comorbidité, plus récemment diabétiques...). Il en résulte donc une perte en termes de puissance de la population.

La population globale de cette étude est un peu plus âgée que la population des publications avec un âge moyen de 61 ans pour un âge moyen de 55 ans environ dans les études. De même, les populations dans la littérature ont en général un diabète évoluant depuis 6 à 8 ans lorsque l'ancienneté moyenne du diabète de nos patients est de 10 ans. En revanche, la population globale est comparable en ce qui concerne l'HbA1C moyenne initiale ( $8.81\% \pm 1.55$  vs  $8.04\% \pm 0.8$ ).

En ce qui concerne le traitement initial, les populations de la littérature sont à prédominance des patients avec une bithérapie metformine-analogues du GLP-1, voire sulfamides-analogues, alors que notre population bénéficie majoritairement d'une bithérapie voire d'une trithérapie à l'introduction des agonistes et pour certains avec l'insuline. Les patients présentés dans cette étude s'écartent des études de référence.

L'ensemble des résultats montrent que les patients traités par liraglutide et les patients traités par exenatide sont globalement comparables.

Les patients ont une ancienneté de diabète comparable, même si le diabète semble moins ancien chez les patients traités par exenatide, peut-être en raison de son introduction première sur le marché français. L'efficacité des analogues du GLP-1 nécessitant la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle, pour les patients les plus anciennement recrutés le praticien a vraisemblablement choisis les patients les plus récemment diabétiques.

De même les patients sous exenatide semblent avoir été suivis plus longtemps, ce qui s'explique une fois encore par l'ancienneté de l'exenatide.

Sur le plan des complications du diabète, une faible proportion de patients en est initialement porteuse (10.5% de neuropathie, 15.1% de coronaropathie, 5.8% de néphropathie, 7% de rétinopathie), de même qu'en fin de suivi (15.1% de neuropathie, 17.4% de coronaropathie, 11.6% de néphropathie, 7% de rétinopathie). La neuropathie n'est pas toujours bien évaluée dans la littérature, et les données épidémiologiques font état d'un taux de rétinopathie de 30% environ, de même que pour la coronaropathie. Cette littérature est à prédominance anglo-saxonne et scandinave, où il est fait état d'une

prévalence plus sévère du diabète et des maladies cardiovasculaires (gradient nord-sud des maladies cardiovasculaires).

Plusieurs études pratiquées en France, telle qu'ENTRED, et notamment en Bretagne montrent des chiffres plus faibles, où le diabète de type 2, bien que voyant son incidence augmenter au même rythme que sur l'ensemble du territoire de la Métropole, a une prévalence plus faible à 3% de la population avec généralement un pourcentage de complications associées plus faible.

Les complications présentées par les patients sont similaires aux données présentées par ENTRED, sauf en ce qui concerne la néphropathie, moins fréquente dans notre population, et la coronaropathie un peu moins fréquente. Ceci s'explique par la contre-indication ou au moins la non-indication des analogues du GLP-1 chez les patients présentant une néphropathie et la précaution du praticien avec les patients coronariens. On peut aussi évoquer plus particulièrement que le praticien a écarté les patients les plus sévèrement touchés de ces traitements récents en suivant le principe de précaution.

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 ou des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase a été plus fréquente avant le recours à l'analogue du GLP-1 pour les patients du groupe exenatide. La puissance statistique est faible du fait du petit nombre de patients. Dans ce cas, il existe un biais historique ; l'exenatide fut le premier agoniste du GLP-1 disponible, il présente l'inconvénient de nécessiter deux injections quotidiennes d'où une plus grande difficulté à être acceptée d'emblée par les patients. Par ailleurs, les effets secondaires possibles sur le plan digestif étaient initialement un frein à la prescription. De ce fait, plus de patients nécessitant une adaptation du traitement ont eu recours aux formes orales des antidiabétiques, notamment de la famille des incrétines dont les effets secondaires sont faibles. La meilleure connaissance avec le temps et l'expérience de la classe des agonistes, le faible taux d'effets secondaires graves et l'efficacité avec une seule injection pour le liraglutide ont favorisé ensuite le recours d'emblée en cas d'échec des autres traitements à l'agoniste sans l'étape préalable par les inhibiteurs de la DPP-4.



## II. Hémoglobine glyquée

Malgré le biais lié à une durée de suivi différente, chaque patient a été son propre témoin et nous avons comparé l'HbA1C initiale avec l'HbA1C en fin de suivi ou à l'arrêt de l'agoniste.

Il n'y a pas de différence concernant l'hémoglobine glyquée entre les deux analogues, tout au plus peut-on remarquer que l'HbA1C moyenne initiale est plus élevée dans le groupe exenatide, bien qu'il n'y ait pas de différence statistique. Cette absence de différence fait probablement suite au manque de puissance lié au faible effectif.

La différence moyenne de l'HbA1C au cours du suivi sur l'ensemble de la population retrouve un résultat (-0.52%) inférieur à celui présenté par les différentes publications retrouvées sur les analogues du GLP-1 (-0.7 à -1%).

Nous avons défini préalablement l'efficacité comme une variation de l'HbA1C de -0.5%, nous basant sur la population ici étudiée en rétrospectif, faisant intervenir des patients tout-venants et probablement moins encadrés que ne le sont les patients lors d'une étude. Nous pouvons alors craindre une efficacité moindre, liée au moins en partie à l'absence de motivation supplémentaire qu'apporte le protocole. De plus, la durée moyenne des études d'intervention est de 6 à 12 mois ; la durée du suivi de 36 patients (41.86%) dépasse les 12 mois, et pour certains dépasse les 24 mois, or l'échappement thérapeutique aux analogues au long terme est encore peu évalué.

41 patients présentent une diminution de l'HbA1C d'au moins 0.5%. Cette variation de l'HbA1C est le seuil minimal présenté par les premières recommandations d'utilisation des analogues du GLP-1 en deçà duquel il fallait arrêter le traitement et le modifier. Une variation proche de -0.5% laissait à la bonne considération du praticien l'intérêt de la poursuite des analogues du GLP-1 en fonction des autres bénéfices apportés.

En fin de suivi, 20 patients (23.26%) avaient une HbA1C inférieure ou égale à 7%, 32 patients (37.21%) avaient une HbA1C inférieure ou égale à 7.5%.

Ces résultats sont inférieurs aux résultats des différentes études, publiant en général 30 à 40% de patients avec une HbA1C inférieure ou égale à 7%.

5 patients conservent tout au long du suivi une HbA1C inférieure à 7%.

Pour les patients N°2 et 4, le bénéfice de la prise en charge tant sur l'HbA1C que sur le poids, après l'instauration du traitement par analogue, permis l'arrêt de l'insuline.

Pour le patient N°5, qui conserve une HbA1C correcte et observe une diminution pondérale, l'augmentation des posologies de l'insuline s'explique peut-être par l'évolution naturelle de son diabète, tendant à devenir insulino-dépendant.

Pour les patients N°1 et 3, l'HbA1C reste inférieure à 7% malgré une prise pondérale qu'il faudra surveiller car pouvant conduire à la dégradation de l'HbA1C.

Parmi les 37 patients présentant une HbA1C initiale supérieure à 8%, 6 patients atteignent l'objectif d'une HbA1C inférieure à 7%.

Ainsi, la prescription des analogues du GLP-1 dans cette population non présélectionnée, ne bénéficiant pas des effets sur la motivation liés à un protocole et présentant une multi-thérapie initiale, nous paraissent efficaces, permettant un équilibre glycémique à un nombre non négligeable de patients.

Nous rappelons le bénéfice rapporté par UKPDS en terme de prévention de comorbidités macro et micro-angiopathiques, avec une diminution de 37% du risque de complications micro-vasculaires et 21% de diminution du risque de mort imputable au diabète pour une baisse de 1% d'HbA1C.

Les résultats montrent aussi que la variation de l'HbA1C est plus importante pour une HbA1C initiale plus haute, résultat confrontable à ceux évoqués dans la littérature.

Pour les patients avec une HbA1C supérieure à 9%, la variation observée est de -1.53%.

Elle est de -1.13% pour les patients avec une HbA1C initiale supérieure à 8%.

Cet effet s'expliquerait par l'altération plus nette du système incrétine chez ces patients dont le diabète est fortement déséquilibré.

Ainsi, la sous-population de patients présentant une HbA1C initiale supérieure à 8% et qui sont restés insulino-indépendants par la suite réagissent fortement à la prescription des analogues puisqu'ils présentent une variation de l'HbA1C de -1.89%, traduisant le rétablissement de l'effet incrétine.

### III. Insulinothérapie

En fin de suivi, 43 patients sont traités par insuline.

Parmi les 17 patients initialement vierges d'insuline et ayant relevé de son introduction au cours du suivi, 4 sont à différencier des autres en raison de l'apparition d'une contre-indication ou d'effets secondaires. Les 13 autres patients nécessitaient une adaptation thérapeutique à l'évolution de l'HbA1C.

Parce que certains patients voulaient l'arrêter, ou bien parce que l'association insuline-analogues du GLP-1 n'était pas encore autorisée ni discutée, 8 patients arrêtaient l'insuline à l'introduction des agonistes. L'arrêt d'emblée de l'insuline à l'introduction du traitement par analogue s'est associée pour 5 des patients à une nette dégradation de l'équilibre du diabète traduisant l'insulinopénie et l'arrêt de l'insuline fut dans leur cas une erreur. Malheureusement l'insulinopénie n'est pas toujours décelable autrement que par l'expérience clinique chez un patient donné, il aurait donc été plus judicieux de continuer l'insuline avec l'introduction de l'analogue et d'observer secondairement l'amélioration de l'HbA1C ou l'apparition d'hypoglycémies pour décider la diminution des doses voire l'arrêt de l'insuline.

D'autant plus que ce choix a été fait pour 27 patients de conserver l'insuline à l'introduction de l'analogue du GLP-1 et a permis pour 6 patients de l'arrêter, pour 13 patients d'en diminuer les doses et/ou le nombre d'injection quotidienne. On peut donc en conclure pour ces 19 patients un effet bénéfique des agonistes du GLP-1.

Ces patients ayant continué l'insuline ont un poids moyen initial qui semble plus important que le poids moyen initial des autres patients, de plus ils présentent des doses d'insuline importantes. Du fait de leur excès pondéral, ils sont plus insulino-résistants, ce qui explique les plus fortes doses d'insuline. Ces fortes doses d'insuline ont conduit à ne pas l'arrêter à l'introduction de l'analogue. Le rôle de l'insuline dans le maintien du surpoids de ces patients est difficile à appréhender.

Les analogues du GLP-1 permettent à un petit nombre de patients d'obtenir une HbA1C conformes à l'objectif dans chacun des groupes.

La variation de l'HbA1C fut moins bonne chez l'ensemble des patients insulino-requérants en fin de suivi.

La variation de l'HbA1C fut de -1.19% chez les patients vierges d'insuline pendant tout le suivi, de -1.13% chez les patients ayant arrêté l'insuline en cours de suivi et de -1.7% chez les patients ayant arrêtés définitivement l'insuline à l'introduction de l'analogue du GLP-1, alors qu'elle stagne voire augmente pour les autres patients avec une variation de l'HbA1C superposable.

L'arrêt de l'insuline chez certains patients et l'obtention d'un bon équilibre montre la difficulté d'établir chez les patients le degré d'insulinopénie. Nos résultats plaident pour rediscuter le bien-fondé d'une stratégie thérapeutique, surtout si l'HbA1C n'est pas à l'objectif, si l'évolution pondérale est défavorable ou si l'observance du patient nécessite un changement thérapeutique.

En toute logique, les patients qui ne furent pas insulino-requérants sont plus nombreux à atteindre l'objectif d'une HbA1C inférieure ou égale à 7%.

La variation de poids de la population sous insuline initialement et ayant pu l'arrêter est plus importante que celle des patients restés sans insuline du début à la fin du suivi (-6.68 vs -2.6kg). La perte de poids correspond pour ces derniers à la perte de poids attendue au vu des résultats publiés dans la littérature. La perte de poids « supplémentaire » des patients ayant pu arrêter l'insuline au cours du suivi est à mettre en lien avec l'arrêt de l'insuline plus qu'à un effet plus important de l'agoniste dans ce sous-groupe.

Dans tous les autres cas, l'évolution du poids au cours du suivi est favorable, donnant foi à l'idée d'un effet prise en charge du diabète auquel se rajoute peut-être un effet traitement par analogue du GLP-1.

Les moyennes d'âge et d'ancienneté du diabète ne semblent pas différer entre les sous-populations, ce qui soutient l'idée d'une évolution du diabète toute personnelle à chaque patient.

#### IV. Evolution pondérale

Une majorité des patients sont obèses et seul un patient présente un IMC inférieur à 25. Les résultats auraient été différents, mais vraisemblablement pas de façon marquante, s'il avait été possible de calculer l'IMC de l'ensemble des patients. Malheureusement la taille n'a pas été retrouvée pour tous les patients, en effet elle n'était pas inscrite systématiquement dans le dossier médical informatique de l'hospitalisation, et les dossiers papier évoluant parfois sur plusieurs années cette donnée n'a pas toujours été aisément retrouvable.

La variation du poids de la population totale atteint -2.96kg, ce qui correspond à la variation moyenne observée dans la littérature.

En examinant l'ensemble des patients perdant au moins 3kg sur le suivi, on constate qu'il existe autant de patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C que de patients avec une HbA1C qui stagne ou se dégrade.

Le poids initial semble inférieur chez les patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C, mais sans différence significative. De même, le poids moyen de fin de suivi semble bien inférieur chez les patients perdant à la fois au moins 0.5% d'HbA1C et au moins 3kg que chez les patients perdant uniquement 3kg, mais sans différence significative.

En effet, il est décrit dans la littérature que les patients les plus obèses n'ont pas la meilleure réponse sur l'HbA1C alors qu'on pourrait penser le contraire.

10 patients présentent une perte de poids dépassant les 10% du poids initial. Cette perte de poids inhabituelle est elle aussi décrite dans la littérature.

En les comparant au reste de la population, une fois encore le poids moyen initial ne diffère pas, contredisant l'intuition d'une plus grande réponse pondérale chez les patients les plus obèses. De même l'HbA1C est comparable.

L'analyse patient par patient montre que la moitié des patients perdant au moins 10% du poids initial a une HbA1C diminuant d'au moins 0.5% en fin de suivi alors que l'autre moitié voit son diabète se dégrader.

Les 5 patients avec une baisse concomitante de l'HbA1C et du poids semblent présenter une HbA1C initiale plus haute, être plus jeunes, et présenter un poids initial moins

important, mais la faible puissance liée au manque d'effectif ne permet pas d'en faire ressortir une différence sur le plan statistique.

En ce qui concerne l'insulinothérapie de ces patients, tous les patients sauf un, présentant à la fois une baisse du poids et de l'HbA1C, étaient non insulino-nécessitants, ce qui laisse à penser qu'ils ont une sécrétion résiduelle d'insuline permettant l'action des analogues du GLP-1. Et réciproquement, les patients présentant une dégradation du diabète malgré la perte de poids sont probablement insulino-péniques. 4 patients sont d'ailleurs insulino-traités en fin de suivi.

## **V. Critères prédictifs**

L'ensemble des résultats présentés dans cette étude ne permettent pas de mettre en évidence un quelconque critère prédictif de réponse au traitement par analogue du GLP-1 sur l'HbA1C ou sur le poids.

Il existe une tendance, les patients avec un poids initial moindre et une HbA1C plus détériorée auraient une meilleure réponse sur les deux critères d'efficacité, comme il est décrit dans la littérature, mais la réponse individuelle à l'introduction de l'analogue du GLP-1 ne peut être anticipée.

Le dosage du GLP-1 de chaque patient n'est pas praticable et il n'est donc apparemment pas possible de prédire la dégradation du fonctionnement du système incrétine pour introduire un analogue du GLP-1.

## **VI. Effets secondaires**

Les effets secondaires présentés par les patients sont ici peu fréquents.

7 patients avaient initialement présentés des effets secondaires entraînant l'arrêt de l'analogue du GLP-1.

32 patients présentèrent un effet secondaire pendant le suivi, correspondant en règle générale à des troubles digestifs (chez 31 patients) considérés comme mineurs et ne justifiant l'arrêt secondaire de l'analogue que chez l'un d'entre eux.

Les évènements majeurs justifiant l'arrêt du traitement ne sont pas rattachables aux analogues du GLP-1.

Peu d'hypoglycémies, et aucune hypoglycémie sévère chez les patients associant agoniste et autres insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides) ni chez les patients cumulant insuline et agonistes du GLP-1, n'ont été colligées.

Tout comme il est décrit dans la littérature, la bonne tolérance globale de ces traitements en permet un recours aisé, notamment en consultation.

## **VII. Effet prise en charge**

Enfin, afin de permettre la mise en place des formules mathématiques nécessaires à l'obtention des résultats concernant la différence entre la variation de poids attendue et la variation de poids observée, il a été défini de façon arbitraire une perte de poids de 2 à 3 kilogrammes pour les patients augmentant leur HbA1C de 1%. Or l'évolution du poids en fonction de la dégradation de l'HbA1C, si elle est connue pour diminuer en présence d'un diabète anciennement et fortement déséquilibré, n'est pas chiffrée aussi sérieusement que la prise de poids attendue avec le retour à un équilibre glycémique. Il en résulte donc une inexactitude dans les calculs, cependant les mathématiques s'appliquant aussi pour les patients présentant une faible dégradation de l'HbA1C avec un niveau de départ peu élevé, il nous est possible de considérer que la formule ne nous a pas forcément été favorable.

En considérant la population totale, ou bien en cernant les patients chez qui l'HbA1C diminue d'au moins 0.5%, il est possible à chaque fois d'observer une différence statistique marquée entre la variation du poids observée et la variation de poids attendue théoriquement. Cette différence traduit une perte de poids inattendue chez un patient améliorant son diabète, en faveur d'un effet lié à la prise en charge tant par le respect des règles hygiéno-diététiques que par les caractéristiques intrinsèques au traitement par analogue du GLP-1.

De même en ciblant tout particulièrement les patients présentant une perte de poids supérieure à 10% du poids initial ainsi qu'une dégradation de l'HbA1C, la perte de poids observée est supérieure, sauf pour un patient, à la perte de poids théorique.

Les résultats observés avec les analogues du GLP-1 montrent donc qu'il existe un effet « prise en charge » dont il est difficile de faire la part entre l'impact des règles hygiéno-

diététiques et l'action des analogues du GLP-1. L'effet pondéral des analogues du GLP-1 s'explique par l'impact sur l'appétit et la vidange gastrique qui permet une diminution du poids et aiderait donc à diminuer l'insulino-résistance secondaire au surpoids. De même, une perte de poids entretient la motivation des patients et l'observance à l'ensemble de la prise en charge.

Les patients diabétiques tout particulièrement ont tendance à prendre du poids avec l'âge. D'autant plus que les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas respectées.

Le retour à l'équilibre glycémique, surtout si l'HbA1C initiale est élevée, peut s'accompagner d'une prise de poids. La prise en charge doit donc encourager les modifications de l'alimentation et des activités physiques pour au contraire réduire le poids. Comme la metformine, les agonistes du GLP-1 ont un effet plutôt favorable (-3 kg espérés).

La comparaison entre la différence de poids obtenue et celle attendue en théorie dans notre population montre un effet positif de la prise en charge.

Les patients ont perdu du poids ou limité l'excursion pondérale qu'on pouvait craindre, notamment pour les patients qui ont diminué l'HbA1C de plus de 2%. On ne peut dissocier l'effet « éducation » d'un effet éventuellement plus net de l'agoniste chez certains individus.

Les analogues du GLP-1 ont un effet modérément anorexigène, ils peuvent améliorer le sentiment de satiété par ralentissement de la vidange gastrique. Certains patients ressentent cet effet de réduction de l'appétit, essentiellement en début de traitement.

Les bénéfices apportés ainsi entretiennent la motivation du patient.

### **VIII. HTA et dyslipidémie**

Peu de patients (29%) sont traités pour une dyslipidémie à l'instauration de l'analogue du GLP-1. Il est probable que les patients sont sous-traités, les patients diabétiques associant en général plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et devant davantage être traités en prévention primaire. 8 patients (9.3%) sont traités pour une dyslipidémie en prévention secondaire.

Un défaut dans le recueil de données est aussi possible ainsi qu'un manque d'information dans le dossier source, mais ce résultat est en accord avec les études de



l'assurance maladie sur la prise en charge de la dyslipidémie qui rapportent une sous-prescription des hypolipémiants et une amélioration avec la formation continue.

A l'inverse, 60% des patients sont traités pour une HTA, ce qui est plus en accord avec l'épidémiologie.

Un nombre plus important de patients traités pour une HTA présentent une diminution de l'HbA1C d'au moins 0.5%. Cette propension à une meilleure efficacité des analogues du GLP-1 chez des patients avec un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire est probablement secondaire à un suivi plus régulier et plus rigoureux chez ces patients. En effet, l'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment en présence d'une coronaropathie, multiplie les intervenants médicaux de disciplines différentes, mais au cours desquelles les entretiens et la motivation du patient (notamment sur les règles hygiéno-diététiques) sont répétés. Il en résulte donc probablement une plus grande sensibilisation de ces patients à leurs pathologies et aux raisons de leurs traitements que pour les patients ne bénéficiant pas d'un suivi aussi rapproché.

Qu'il n'y ait pas de différence statistique retrouvée en ce qui concerne le nombre de patients traités pour une dyslipidémie s'explique sans doute par le faible effectif à l'origine d'un manque de puissance. Peut-être aussi la dyslipidémie, qui ne peut être surveillée que biologiquement et généralement pas de façon trimestrielle, ne sensibilise-t-elle pas autant que l'hypertension artérielle, mesure clinique pratiquée avec le patient et à chaque consultation.

## **IX. Nombre de consultation et durée de suivi**

Le fait que les patients traités par liraglutide aient été vus un nombre de fois plus important en consultation ne me semble pas avoir de raison particulière en dehors du manque de puissance lié à la faible population sous exenatide.

La durée du suivi ne diffère pas entre les deux analogues.

En revanche, les patients répondeurs au traitement sur le plan de l'HbA1C ont statistiquement été suivis moins longtemps que les patients non répondeurs. Cette différence s'explique par la stagnation ou dégradation du diabète des patients non

répondeurs, chez qui un suivi plus long et plus régulier s'avère nécessaire afin d'organiser une prise en charge plus personnalisée pour obtenir une amélioration de l'HbA1C.

Cette différence statistique se retrouve aussi lorsque la réponse sur le poids et l'HbA1C est favorable.

A l'inverse, un patient présentant uniquement une perte de poids sans amélioration associée de l'HbA1C est statistiquement suivi plus longtemps, car la justification de la prescription est basée sur l'évolution de l'HbA1C et donc de l'équilibre du diabète et non sur la seule évolution favorable du poids.

## Conclusion

La prise en charge des patients diabétiques a radicalement changé ces dernières années, portée par les résultats des différentes publications.

Avec l'apparition de nouveaux traitements, orientés sur de nouvelles cibles thérapeutiques, l'arsenal thérapeutique s'est étoffé. Parmi ces nouveaux traitements, les incrétino-mimétiques étaient porteurs d'un enthousiasme théorique en raison de leur pertinence physiologique. De plus, ces traitements ont un effet positif sur le poids contrairement à beaucoup d'autres.

Cependant, dans le contexte médiatique présent aux premières années de leur mise sur le marché, les critiques furent rapides, portant sur leur coût, leur mode d'administration ou leurs effets secondaires. De plus, les recommandations tardèrent à apparaître, quand au quotidien certains patients restaient difficiles à traiter.

Dans une pratique idéale, le traitement doit être adapté précocement, dès que l'hémoglobine glyquée reste supérieure à 7% pendant 3 à 6 mois consécutifs, personnalisé au patient en fonction de sa fragilité vasculaire, de ses croyances et ses réticences. Alors pour ce patient théorique, les analogues du GLP-1 sont prescrits dans le cadre des recommandations, en addition à la metformine seule ou à une bithérapie orale.

Mais en pratique, beaucoup de patients sont hors consensus avec des niveaux d'HbA1C élevée d'emblée, parfois une mauvaise compliance, des difficultés à respecter durablement les modifications de l'équilibre alimentaire, et refusent le recours à l'insuline de façon catégorique. Certains parfois sont déjà insulino-traités et souhaitent l'arrêter ou gardent un mauvais équilibre glycémique.

En théorie, plus un patient est obèse, plus il est insulino-résistant, et plus il est à risque de prendre du poids à l'introduction de l'insuline. De même, plus un patient diabétique est anciennement diabétique, plus il est théoriquement insulino-pénique, mais il est difficile de juger du stade de cette variable et de son impact sur une prise en charge à un instant t donné.

C'est pourquoi, la stratégie de la prise en charge de ces patients a été modifiée et les agonistes du GLP-1 ont été introduits à la place de l'insuline, ou associé avec l'insuline avant l'AMM.

Nous avons donc souhaité évaluer la pratique quotidienne sur l'hôpital de Quimper dans cette étude rétrospective afin de voir si les mêmes bénéfices étaient constatés par rapport à la littérature.

Ce regard sur nos patients montre qu'effectivement un nombre non négligeable de patients pouvaient bénéficier d'une stratégie différente de celle des recommandations dès lors que le patient était informé du risque d'échec et de la nécessité d'un suivi régulier. De même, la réévaluation du traitement se doit d'être régulière afin d'envisager une modification du traitement. Les résultats montrent que des réponses favorables sont possibles, efficacité inférieure à celle décrite dans les études, même chez des patients avec un diabète plus évolué, avec l'aide des analogues du GLP-1.

C'est donc la mission du médecin en collaboration avec son patient d'obtenir l'adhésion au suivi afin de créer la motivation nécessaire à un changement facilitant la prise en charge thérapeutique et réduisant donc le risque de dégradation.

## Annexes

Recueil des différents tableaux concernant la population totale, ainsi que les sous-populations.

Population générale	Total (n = 86)	Liraglutide (n = 66)	Exenatide (n = 20)	p
<b>Age moyen - ans</b>	61.09	61,36	60,2	0,68
Médiane	61	61.36	60	
Age minimal	18	38	18	
Age maximal	81	79	81	
1er quartile	53	54	50.5	
3e quartile	69	68.75	75.25	
<b>Ancienneté moyenne - ans</b>	10.74	11.12	9.55	0.3
Médiane	10	10	9.5	
Plus récent	0.17	0.17	1	
Plus ancien	41	41	35	
1er quartile	6	6	3.75	
3e quartile	13.25	14	12.25	
<b>Durée moyenne suivi - mois</b>	13.05	12.19	15.8	0.15
Médiane	11.5	12	5.5	
Suivi minimal	1	2	1	
Suivi maximal	50	31	50	
1er quartile	5	7	3.75	
3e quartile	17	15.25	26.25	
<b>HbA1C moyenne initiale - %</b>	8,81	8,67	9,26	0.14
Médiane	8.65	8.6	8.75	
Valeur minimale	6.1	6.2	6.1	
Valeur maximale	14.4	12.1	14.4	
1er Quartile	7.825	7.7	8.175	
3e quartile	9.5	9.3	10.075	
<b>HbA1C moyenne finale - %</b>	8,29	8,23	8,49	0.53
Médiane	8	7.8	8.25	
Valeur minimale	5	5.8	5	
Valeur maximale	13.4	12	13.4	
1er quartile	7.125	7.025	7.55	
3e quartile	9.175	9.175	9.25	
<b>HbA1C &lt; 7% avant et après - nb</b>	5	4	1	0,059
<b>HbA1C &lt; 7% après uniquement - nb</b>	15	13	2	
HbA1C < 7% avant uniquement - nb	5	5	0	
HbA1C > 7% avant et après - nb	61	44	17	

Population générale	Total (n = 86)	Liraglutide (n = 66)	Exenatide (n = 20)	p
<b>Poids moyen initial - kg</b>	101.5	104.48	91.63	0.006
Médiane	97.2	101.25	89.1	
Poids minimal	64	66.8	64	
Poids maximal	148	148	124.6	
1er Quartile	88.7	90.6	84.25	
3e quartile	117.95	120.825	97.175	
<b>Poids moyen final - kg</b>	98.54	101.1	90.09	0.016
Médiane	95.5	99	89	
Poids minimal	62	63.5	62	
Poids maximal	140.2	140.2	123.2	
1er quartile	84.475	85.425	81.75	
3e quartile	112.2	116.875	95.8	
<b>Nb de consultations</b>	2.73	2.88	2.25	0.019
Nombre minimal	2	2	2	
Nombre maximal	7	7	4	

Tableau 1

Variation de poids pour		Valeurs observées					Valeurs observées				
1% d'HbA1C	3kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff. Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff. Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	20,4	-19,6	8,7	-0,2	-4,3	0,6	-4,9
		11,5	-4,4	1,4	13,2	-11,8	7,7	-0,1	2,2	0,3	1,9
		10,8	-4,3	1	12,9	-11,9	8,5	-0,1	15	0,3	14,7
		11,3	-3,90	-7	11,7	-18,7	7,5	-0,1	-2,1	0,3	-2,4
		10,6	-3,9	-7,4	11,7	-19,1	6,8	-0,1	0	0,3	-0,3
		9,3	-3,4	-3	10,2	-13,2	10,6	0	3	0	3
		9,6	-3,4	-1,4	10,2	-11,6	8,1	0	-7	0	-7
		9,3	-2,6	-8	7,8	-15,8	6,2	0	-1,5	0	-1,5
		10,6	-2,5	4,5	7,5	-3	7,2	0	-1	0	-1
		8,9	-2,5	-23,8	7,5	-31,3	8,3	0,1	3	-0,3	3,3
		9,2	-2,50	-5,8	7,5	-13,3	8,6	0,1	-2	-0,3	-1,7
		8,8	-2,20	-2	6,6	-8,6	9,4	0,1	0	-0,3	0,3
		9,9	-2,10	-5,6	6,3	-11,9	8,5	0,2	-1,7	-0,6	-1,1
		8	-2,10	-12,5	6,3	-18,8	9,9	0,3	-2	-0,9	-1,1
		9,2	-2	-11,1	6	-17,1	8,1	0,4	3	-1,2	4,2
		8,6	-1,9	1	5,7	-4,7	9,5	0,5	-1,4	-1,5	0,1
		8,8	-1,7	-12,2	5,1	-17,3	9,6	0,6	-7	-1,8	-5,2
		8,1	-1,5	-3,2	4,5	-7,7	8,9	0,6	-0,5	-1,8	1,3
		8,9	-1,5	-2,2	4,5	-6,7	8,8	0,7	3	-2,1	5,1
		11,5	-1,5	-1,5	4,5	-6	8,2	0,8	-10,8	-2,4	-8,4
		9	-1,4	-4,8	4,2	-9	6,6	0,8	0	-2,4	2,4
		9,2	-1,4	-2	4,2	-6,2	7,6	0,9	2,3	-2,7	5
		10,2	-1,4	-1	4,2	-5,2	8	1	-6,2	-3	-3,2
		8,4	-1,2	13,6	3,6	10	6,6	1	-7,2	-3	-4,2
		11,7	-1,2	-4,9	3,6	-8,5	7,6	1,1	-2	-3,3	1,3
		6,1	-1,1	14	3,3	10,7	7,5	1,2	-11	-3,6	-7,4
		9,5	-1,1	-4,8	3,3	-8,1	7,9	1,3	2	-3,9	5,9
		11,4	-1,1	-2	3,3	-5,3	8,9	1,3	-1	-3,9	2,9
		8,8	-1	-4	3	-7	12	1,4	-13,6	-4,2	-9,4
		7,8	-1	2	3	-1	9,5	1,4	-10,4	-4,2	-6,2
		11,9	-1	-2,5	3	-5,5	6,7	1,5	-17	-4,5	-12,5
		7,9	-0,9	3,1	2,7	0,4	7,5	1,6	-5,6	-4,8	-0,8
		7,6	-0,9	-3,5	2,7	-6,2	10	2	-3	-6	3
		12,1	-0,8	-3	2,4	-5,4	8,4	2,2	-3,5	-6,6	3,1
		8,6	-0,7	-8	2,1	-10,1	6,5	2,2	-13,9	-6,6	-7,3
		8,4	-0,6	-2	1,8	-3,8	8,9	2,3	-2,6	-6,9	4,3
		8,7	-0,6	-0,6	1,8	-2,4	6,6	3,2	-3,3	-9,6	6,3
		9,2	-0,5	-8,1	1,5	-9,6	8,5	3,5	-9,8	-10,5	0,7
		8,1	-0,5	-4,7	1,5	-6,2					
		7,9	-0,5	2	1,5	0,5					
		6,3	-0,5	-1,8	1,5	-3,3					
		7,4	-0,4	-4,7	1,2	-5,9					
		7,7	-0,4	-7	1,2	-8,2					
		10,6	-0,4	1,8	1,2	0,6					
		7,8	-0,4	-4	1,2	-5,2					
		8,7	-0,4	-0,4	1,2	-1,6					
		6,8	-0,3	4,1	0,9	3,2					
		8	-0,2	-5,2	0,6	-5,8					

Moyenne	-0,522	-2,957	1,566	-4,523
E-type	1,727	5,975	5,182	7,534
Effectif	86	86	86	86

t de Student	5,568
p :	1,477.10 <sup>-7</sup>

Tableau 51

Différence entre la variation de poids observée et la variation théorique dans la population globale.

Variation de poids pour		Valeurs observées					Valeurs observées				
1% d'HbA1C	2kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg	HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Théorique Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	13,6	-12,8	8,7	-0,2	-4,3	0,4	-4,7
		11,5	-4,4	1,4	8,8	-7,4	7,7	-0,1	2,2	0,2	2
		10,8	-4,3	1	8,6	-7,6	8,5	-0,1	15	0,2	14,8
		11,3	-3,90	-7	7,8	-14,8	7,5	-0,1	-2,1	0,2	-2,3
		10,6	-3,9	-7,4	7,8	-15,2	6,8	-0,1	0	0,2	-0,2
		9,3	-3,4	-3	6,8	-9,8	10,6	0	3	0	3
		9,6	-3,4	-1,4	6,8	-8,2	8,1	0	-7	0	-7
		9,3	-2,6	-8	5,2	-13,2	6,2	0	-1,5	0	-1,5
		10,6	-2,5	4,5	5	-0,5	7,2	0	-1	0	-1
		8,9	-2,5	-23,8	5	-28,8	8,3	0,1	3	-0,2	3,2
		9,2	-2,50	-5,8	5	-10,8	8,6	0,1	-2	-0,2	-1,8
		8,8	-2,20	-2	4,4	-6,4	9,4	0,1	0	-0,2	0,2
		9,9	-2,10	-5,6	4,2	-9,8	8,5	0,2	-1,7	-0,4	-1,3
		8	-2,10	-12,5	4,2	-16,7	9,9	0,3	-2	-0,6	-1,4
		9,2	-2	-11,1	4	-15,1	8,1	0,4	3	-0,8	3,8
		8,6	-1,9	1	3,8	-2,8	9,5	0,5	-1,4	-1	-0,4
		8,8	-1,7	-12,2	3,4	-15,6	9,6	0,6	-7	-1,2	-5,8
		8,1	-1,5	-3,2	3	-6,2	8,9	0,6	-0,5	-1,2	0,7
		8,9	-1,5	-2,2	3	-5,2	8,8	0,7	3	-1,4	4,4
		11,5	-1,5	-1,5	3	-4,5	8,2	0,8	-10,8	-1,6	-9,2
		9	-1,4	-4,8	2,8	-7,6	6,6	0,8	0	-1,6	1,6
		9,2	-1,4	-2	2,8	-4,8	7,6	0,9	2,3	-1,8	4,1
		10,2	-1,4	-1	2,8	-3,8	8	1	-6,2	-2	-4,2
		8,4	-1,2	13,6	2,4	11,2	6,6	1	-7,2	-2	-5,2
		11,7	-1,2	-4,9	2,4	-7,3	7,6	1,1	-2	-2,2	0,2
		6,1	-1,1	14	2,2	11,8	7,5	1,2	-11	-2,4	-8,6
		9,5	-1,1	-4,8	2,2	-7	7,9	1,3	2	-2,6	4,6
		11,4	-1,1	-2	2,2	-4,2	8,9	1,3	-1	-2,6	1,6
		8,8	-1	-4	2	-6	12	1,4	-13,6	-2,8	-10,8
		7,8	-1	2	2	0	9,5	1,4	-10,4	-2,8	-7,6
		11,9	-1	-2,5	2	-4,5	6,7	1,5	-17	-3	-14
		7,9	-0,9	3,1	1,8	1,3	7,5	1,6	-5,6	-3,2	-2,4
		7,6	-0,9	-3,5	1,8	-5,3	10	2	-3	-4	1
		12,1	-0,8	-3	1,6	-4,6	8,4	2,2	-3,5	-4,4	0,9
		8,6	-0,7	-8	1,4	-9,4	6,5	2,2	-13,9	-4,4	-9,5
		8,4	-0,6	-2	1,2	-3,2	8,9	2,3	-2,6	-4,6	2
		8,7	-0,6	-0,6	1,2	-1,8	6,6	3,2	-3,3	-6,4	3,1
		9,2	-0,5	-8,1	1	-9,1	8,5	3,5	-9,8	-7	-2,8
		8,1	-0,5	-4,7	1	-5,7					
		7,9	-0,5	2	1	1					
		6,3	-0,5	-1,8	1	-2,8					
		7,4	-0,4	-4,7	0,8	-5,5					
		7,7	-0,4	-7	0,8	-7,8					
		10,6	-0,4	1,8	0,8	1					
		7,8	-0,4	-4	0,8	-4,8					
		8,7	-0,4	-0,4	0,8	-1,2					
		6,8	-0,3	4,1	0,6	3,5					
		8	-0,2	-5,2	0,4	-5,6					

Moyenne	-0,522	-2,957	1,044	-4,001
E-type	1,727	5,975	3,454	6,616
Effectif	86	86	86	86

t de Student	5,608
p :	1,245.10 <sup>-7</sup>

Tableau 38

Différence entre la variation de poids observée et la variation théorique dans la population globale.



Variation de poids pour 1% d'HbA1C	3kg	Valeurs observées			Théorique	
		HbA1C initiale - %	Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
	14,4	-6,8	0,8	20,4	-19,6	
	11,5	-4,4	1,4	13,2	-11,8	
	10,8	-4,3	1	12,9	-11,9	
	11,3	-3,90	-7	11,7	-18,7	
	10,6	-3,9	-7,4	11,7	-19,1	
	9,3	-3,4	-3	10,2	-13,2	
	9,6	-3,4	-1,4	10,2	-11,6	
	9,3	-2,6	-8	7,8	-15,8	
	10,6	-2,5	4,5	7,5	-3	
	8,9	-2,5	-23,8	7,5	-31,3	
	9,2	-2,50	-5,8	7,5	-13,3	
	8,8	-2,20	-2	6,6	-8,6	
	9,9	-2,10	-5,6	6,3	-11,9	
	8	-2,10	-12,5	6,3	-18,8	
	9,2	-2	-11,1	6	-17,1	
	8,6	-1,9	1	5,7	-4,7	
	8,8	-1,7	-12,2	5,1	-17,3	
	8,1	-1,5	-3,2	4,5	-7,7	
	8,9	-1,5	-2,2	4,5	-6,7	
	11,5	-1,5	-1,5	4,5	-6	
	9	-1,4	-4,8	4,2	-9	
	9,2	-1,4	-2	4,2	-6,2	
	10,2	-1,4	-1	4,2	-5,2	
	8,4	-1,2	13,6	3,6	10	
	11,7	-1,2	-4,9	3,6	-8,5	
	6,1	-1,1	14	3,3	10,7	
	9,5	-1,1	-4,8	3,3	-8,1	
	11,4	-1,1	-2	3,3	-5,3	
	8,8	-1	-4	3	-7	
	7,8	-1	2	3	-1	
	11,9	-1	-2,5	3	-5,5	
	7,9	-0,9	3,1	2,7	0,4	
	7,6	-0,9	-3,5	2,7	-6,2	
	12,1	-0,8	-3	2,4	-5,4	
	8,6	-0,7	-8	2,1	-10,1	
	8,4	-0,6	-2	1,8	-3,8	
	8,7	-0,6	-0,6	1,8	-2,4	
	9,2	-0,5	-8,1	1,5	-9,6	
	8,1	-0,5	-4,7	1,5	-6,2	
	7,9	-0,5	2	1,5	0,5	
	6,3	-0,5	-1,8	1,5	-3,3	
Moyenne		-1,856	-2,951	5,568	-8,520	
E-type		1,348	6,340	4,043	7,729	
Effectif		41	41	41	41	
t de Student					7,0580	
p :					7,7877.10 <sup>-9</sup>	

Tableau 52

Différence entre la variation de poids observée et la variation théorique dans la population observant une diminution de l'HbA1C d'au moins 0.5%.

Variation de poids pour 1% d'HbA1C	2kg	HbA1C initiale - %	Valeurs observées		Théorique	
			Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	13,6	-12,8
		11,5	-4,4	1,4	8,8	-7,4
		10,8	-4,3	1	8,6	-7,6
		11,3	-3,90	-7	7,8	-14,8
		10,6	-3,9	-7,4	7,8	-15,2
		9,3	-3,4	-3	6,8	-9,8
		9,6	-3,4	-1,4	6,8	-8,2
		9,3	-2,6	-8	5,2	-13,2
		10,6	-2,5	4,5	5	-0,5
		8,9	-2,5	-23,8	5	-28,8
		9,2	-2,50	-5,8	5	-10,8
		8,8	-2,20	-2	4,4	-6,4
		9,9	-2,10	-5,6	4,2	-9,8
		8	-2,10	-12,5	4,2	-16,7
		9,2	-2	-11,1	4	-15,1
		8,6	-1,9	1	3,8	-2,8
		8,8	-1,7	-12,2	3,4	-15,6
		8,1	-1,5	-3,2	3	-6,2
		8,9	-1,5	-2,2	3	-5,2
		11,5	-1,5	-1,5	3	-4,5
		9	-1,4	-4,8	2,8	-7,6
		9,2	-1,4	-2	2,8	-4,8
		10,2	-1,4	-1	2,8	-3,8
		8,4	-1,2	13,6	2,4	11,2
		11,7	-1,2	-4,9	2,4	-7,3
		6,1	-1,1	14	2,2	11,8
		9,5	-1,1	-4,8	2,2	-7
		11,4	-1,1	-2	2,2	-4,2
		8,8	-1	-4	2	-6
		7,8	-1	2	2	0
		11,9	-1	-2,5	2	-4,5
		7,9	-0,9	3,1	1,8	1,3
		7,6	-0,9	-3,5	1,8	-5,3
		12,1	-0,8	-3	1,6	-4,6
		8,6	-0,7	-8	1,4	-9,4
		8,4	-0,6	-2	1,2	-3,2
		8,7	-0,6	-0,6	1,2	-1,8
		9,2	-0,5	-8,1	1	-9,1
		8,1	-0,5	-4,7	1	-5,7
		7,9	-0,5	2	1	1
		6,3	-0,5	-1,8	1	-2,8
Moyenne			-1,856	-2,951	3,712	-6,663
E-type			1,348	6,340	2,696	7,042
Effectif			41	41	41	41

t de Student	6,0587
p :	1,954.10 <sup>-7</sup>

Tableau 53

Différence entre la variation de poids observée et la variation théorique dans la population observant une diminution de l'HbA1C d'au moins 0.5%.

Variation de poids pour 1% d'HbA1C	3kg	HbA1C initiale - %	Valeurs observées		Théorique	
			Diff. HbA1C - %	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	20,4	-19,6
		11,5	-4,4	1,4	13,2	-11,8
		10,8	-4,3	1	12,9	-11,9
		11,3	-3,90	-7	11,7	-18,7
		10,6	-3,9	-7,4	11,7	-19,1
		9,3	-3,4	-3	10,2	-13,2
		9,6	-3,4	-1,4	10,2	-11,6
		9,3	-2,6	-8	7,8	-15,8
		10,6	-2,5	4,5	7,5	-3
		8,9	-2,5	-23,8	7,5	-31,3
		9,2	-2,50	-5,8	7,5	-13,3
		8,8	-2,20	-2	6,6	-8,6
		9,9	-2,10	-5,6	6,3	-11,9
		8	-2,10	-12,5	6,3	-18,8
		9,2	-2	-11,1	6	-17,1
		8,6	-1,9	1	5,7	-4,7
		8,8	-1,7	-12,2	5,1	-17,3
		8,1	-1,5	-3,2	4,5	-7,7
		8,9	-1,5	-2,2	4,5	-6,7
		11,5	-1,5	-1,5	4,5	-6
		9	-1,4	-4,8	4,2	-9
		9,2	-1,4	-2	4,2	-6,2
		10,2	-1,4	-1	4,2	-5,2
		8,4	-1,2	13,6	3,6	10
		11,7	-1,2	-4,9	3,6	-8,5
		6,1	-1,1	14	3,3	10,7
		9,5	-1,1	-4,8	3,3	-8,1
		11,4	-1,1	-2	3,3	-5,3
		Moyenne	-2,379	-3,211	7,136	-10,346
		E-type	1,334	7,344	4,001	8,512
		Effectif	28	28	28	28
		t de Student				6,4322
		p :				3,4154.10 <sup>-7</sup>

Tableau 54

Différence entre la variation de poids observée et la variation théorique dans la population observant une diminution de l'HbA1C de plus de 1%.

Variation de poids pour 1% d'HbA1C	2kg	HbA1C initiale - %	Valeurs observées		Théorique	
			Diff. HbA1C - kg	Diff.Pds obs - kg	Diff. Pds Att. - kg	Obs - Att. - kg
		14,4	-6,8	0,8	13,6	-12,8
		11,5	-4,4	1,4	8,8	-7,4
		10,8	-4,3	1	8,6	-7,6
		11,3	-3,90	-7	7,8	-14,8
		10,6	-3,9	-7,4	7,8	-15,2
		9,3	-3,4	-3	6,8	-9,8
		9,6	-3,4	-1,4	6,8	-8,2
		9,3	-2,6	-8	5,2	-13,2
		10,6	-2,5	4,5	5	-0,5
		8,9	-2,5	-23,8	5	-28,8
		9,2	-2,50	-5,8	5	-10,8
		8,8	-2,20	-2	4,4	-6,4
		9,9	-2,10	-5,6	4,2	-9,8
		8	-2,10	-12,5	4,2	-16,7
		9,2	-2	-11,1	4	-15,1
		8,6	-1,9	1	3,8	-2,8
		8,8	-1,7	-12,2	3,4	-15,6
		8,1	-1,5	-3,2	3	-6,2
		8,9	-1,5	-2,2	3	-5,2
		11,5	-1,5	-1,5	3	-4,5
		9	-1,4	-4,8	2,8	-7,6
		9,2	-1,4	-2	2,8	-4,8
		10,2	-1,4	-1	2,8	-3,8
		8,4	-1,2	13,6	2,4	11,2
		11,7	-1,2	-4,9	2,4	-7,3
		6,1	-1,1	14	2,2	11,8
		9,5	-1,1	-4,8	2,2	-7
		11,4	-1,1	-2	2,2	-4,2
		Moyenne	-2,379	-3,211	4,757	-7,968
		E-type	1,334	7,344	2,667	7,919
		Effectif	28	28	28	28
		t de Student				5,3239
		p :				6,385.10 <sup>-6</sup>

Tableau 55

Différence entre la variation de poids observée et la variation attendue dans la population observant une diminution de l'HbA1C de plus de 1%.

HbA1C initiale > 8% et non insulino- requérants initialement	Ancienneté diabète (ans)	Age (ans)	HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence Poids - kg
exenatide	7	60	14,4	7,6	-6,8	89,2	90	0,8
liraglutide	11	65	11,5	7,1	-4,4	95,6	97	1,4
exenatide	3	61	10,8	6,5	-4,3	88	89	1
liraglutide	12	66	10,6	6,7	-3,9	124,4	117	-7,4
liraglutide	10	63	9,3	5,9	-3,4	111,8	110,4	-1,4
liraglutide	10	67	9,3	6,7	-2,6	83	75	-8
liraglutide	9	45	9,2	6,7	-2,5	118,8	95	-23,8
liraglutide	10	66	8,8	6,6	-2,2	92	90	-2
liraglutide	>10	63	9,2	7,2	-2	88,6	77,5	-11,1
exenatide	15	51	8,8	7,1	-1,7	106,2	94	-12,2
liraglutide	13	47	9	7,6	-1,4	133	132	-1
liraglutide	8	48	9,2	7,8	-1,4	81	76,2	-4,8
liraglutide	1	58	10,2	8,8	-1,4	93	91	-2
liraglutide	21	53	11,7	10,5	-1,2	106,9	102	-4,9
liraglutide	13	52	9,5	8,4	-1,1	98	96	-2
liraglutide	19	58	8,8	7,8	-1	86	82	-4
liraglutide	41	72	11,9	10,9	-1	114	116	2
liraglutide	5	60	12,1	11,3	-0,8	83	80	-3
exenatide	2	75	8,6	7,9	-0,7	93	85	-8
liraglutide	7	50	8,4	7,8	-0,6	128	126	-2
exenatide	3	51	8,7	8,1	-0,6	76,6	76	-0,6
exenatide	13	63	8,1	7,6	-0,5	89	84,3	-4,7
exenatide	10	49	9,2	8,7	-0,5	105	107	2
liraglutide	12	53	10,6	10,2	-0,4	80	81,8	1,8
exenatide	35	81	8,5	8,4	-0,1	75,3	75,3	0
liraglutide	13	72	8,1	8,1	0	82,5	81	-1,5
exenatide	1	18	10,6	10,6	0	82	85	3
exenatide	9	48	8,3	8,4	0,1	89	92	3
liraglutide	5	72	8,6	8,7	0,1	78	78	0
exenatide	10	45	9,6	10,2	0,6	89,5	89	-0,5
liraglutide	10	51	8,8	9,5	0,7	73	76	3
liraglutide	3	38	10	12	2	115,7	112,7	-3
liraglutide	17	55	8,4	10,6	2,2	121,5	118	-3,5
liraglutide	5	56	8,9	11,2	2,3	110,5	107,9	-2,6

Tableau 45

<b>Différence de l'HbA1C ≥-0.5%</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Nb</b>	41	45	0.96
Liraglutide	31	35	
Exenatide	10	10	
<b>Age moyen - ans</b>	61,46	60,76	0.77
E-type	9,52	12,18	
Liraglutide	61.55	61.2	
Exenatide	61.2	59.2	
<b>Ancienneté moyenne - ans</b>	10,59	11,37	0.63
E-type	7,64	6,91	
Liraglutide	11.41	10.86	
Exenatide	7.1	12	
<b>Délai du suivi - mois</b>	10,51	15,24	0.025
E-type	7,44	10,94	
Liraglutide	8.52	15.23	
Exenatide	16.3	15.2	
<b>Différence de l'HbA1C - %</b>	-1,856	0,693	<10 <sup>-6</sup>
E-type	1,348	0,971	
Liraglutide	-1.82	0.77	
Exenatide	-1.97	0.43	
<b>HbA1C moyenne initiale - %</b>	9.42	8.25	0.0003
Médiane	9.2	8.1	
Valeur minimale	6.1	6.2	
Valeur maximale	14.4	12	
1er quartile	8.4	7.5	
3e quartile	10.6	8.9	
<b>HbA1C moyenne finale - %</b>	7.56	8.95	3.9.10 <sup>-5</sup>
Médiane	7.4	8.7	
Valeur minimale	5	6.2	
Valeur maximale	11.3	13.4	
1er quartile	6.7	7.8	
3e quartile	7.9	10	
<b>HbA1C &lt; 7% avant et après - nb</b>	2		0,0699
<b>HbA1C &lt; 7% après uniquement - nb</b>	14		
HbA1C < 7% avant uniquement - nb	0		
HbA1C > 7% avant et après - nb	25		

Tableau 46

<b>Différence de l'HbA1C ≥-0.5%</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Différence du poids – kg</b>	-2,95	-2,96	0.99
E-type	6,34	5,69	
Liraglutide	-3.72	-3.09	
Exenatide	-0.57	-2.51	
<b>Poids moyen initial – kg</b>	101,3	101,7	0.92
E-type	16,22	20,84	
Liraglutide	104.49	104.48	
Exenatide	91.3	91.96	
<b>Poids moyen final - kg</b>	98,3	98,7	0.95
E-type	17,09	19	
Liraglutide	100.77	101.39	
Exenatide	90.73	89.45	
<b>HTA - nb</b>	31	10	0,008
Liraglutide	22	9	
Exenatide	9	1	
<b>Dyslipidémie - nb</b>	14	27	0.35
Liraglutide	12	19	
Exenatide	2	8	
<b>Insuline en début de suivi - nb</b>	13	28	0.22
Liraglutide	12	19	
Exenatide	1	9	
<b>Insuline en fin de suivi - nb</b>	12	29	0.0005
Liraglutide	10	21	
Exenatide	2	8	
<b>Baisse de la posologie de l'insuline - nb</b>	5	2	0.65
Liraglutide	5	1	
Exenatide	0	1	
<b>Nombre de consultations</b>	2,34	3,09	0.002
Liraglutide	2.42	3.29	
Exenatide	2.1	2.4	

Tableau 46 suite

Différence de l'HbA1C > -1%	Oui	Non	p
<b>Nb</b>	28	58	0.01
Liraglutide	23	43	
Exenatide	5	15	
<b>Age moyen - ans</b>	61,86	60,72	0,65
E-type	9,48	11,63	
Liraglutide	62.52	60.74	
Exenatide	58.8	60.67	
<b>Ancienneté moyenne - ans</b>	10,38	11,29	0.6
E-type	5,44	7,96	
Liraglutide	10.6	11.39	
Exenatide	7.4	10.27	
<b>Délai du suivi - mois</b>	9,52	14,72	0.021
E-type	6,84	10,45	
Liraglutide	7.86	14.45	
Exenatide	16.8	15.47	
<b>Différence de l'HbA1C - %</b>	-2,379	0,374	<10 <sup>-5</sup>
E-type	1,334	1,047	
Liraglutide	-2.18	0.48	
Exenatide	-3.28	0.07	
<b>HbA1C moyenne initiale - %</b>	9.74	8.36	5.3.10 <sup>-5</sup>
Médiane	9.3	8.15	
Valeur minimale	6.1	6.2	
Valeur maximale	14.4	12.1	
1er quartile	8.875	7.6	
3e quartile	10.65	8.875	
<b>HbA1C moyenne finale - %</b>	7.36	8.73	1.6.10 <sup>-4</sup>
Médiane	7.15	8.5	
Valeur minimale	5	5.8	
Valeur maximale	10.5	13.4	
1er quartile	6.6	7.6	
3e quartile	7.8	9.725	
<b>HbA1C &lt; 7% avant et après - nb</b>	1		0,429
<b>HbA1C &lt; 7% après uniquement - nb</b>	11		
HbA1C < 7% avant uniquement - nb	0		
HbA1C > 7% avant et après - nb	16		

Tableau 47



<b>Différence de l'HbA1C &gt; -1%</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Différence du poids - kg</b>	-3,21	-2,83	0,79
E-type	7,34	5,26	
Liraglutide	-4.26	-2.92	
Exenatide	1.62	-2.59	
<b>Poids moyen initial - kg</b>	102,5	101	0,72
E-type	15,15	20,25	
Liraglutide	104.46	104.5	
Exenatide	93.78	90.91	
<b>Poids moyen final - kg</b>	99,3	98,1	0,77
E-type	16,29	18,91	
Liraglutide	100.2	101.58	
Exenatide	95.4	88.32	
<b>HTA - nb</b>	22	6	0.017
Liraglutide	17	6	
Exenatide	5	0	
<b>Dyslipidémie - nb</b>	11	17	0.2
Liraglutide	10	13	
Exenatide	1	4	
<b>Insuline en début de suivi - nb</b>	12	16	0.78
Liraglutide	9	12	
Exenatide	1	4	
<b>Insuline en fin de suivi - nb</b>	10	18	0.11
Liraglutide	9	14	
Exenatide	1	4	
<b>Baisse de la posologie de l'insuline - nb</b>	5	2	0.65
Liraglutide	5	1	
Exenatide	0	1	
<b>Nombre de consultations</b>	2,36	2,91	0,033
Liraglutide	2.39	3.14	
Exenatide	2.2	2.27	

Tableau 47 suite

<b>Perte de poids ≥ 3kg</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Nb</b>	40	46	0.17
Liraglutide	34	32	
Exenatide	6	14	
<b>Age moyen - ans</b>	61,8	60,4	0,57
E-type	9,48	12,24	
Liraglutide	60.74	62.03	
Exenatide	65.67	57.86	
<b>Ancienneté moyenne - ans</b>	10,36	11,58	0,45
E-type	6,11	8,14	
Liraglutide	10.01	12.29	
Exenatide	10.5	9.14	
<b>Délai du suivi - mois</b>	12,98	13,12	0,95
E-type	10,12	9,43	
Liraglutide	11.12	13.32	
Exenatide	25.67	11.57	
<b>Différence de l'HbA1C - %</b>	-0,31	-0,725	0,27
E-type	1,844	1,603	
Liraglutide	-0.39	-0.51	
Exenatide	-0.18	-1.02	
<b>HbA1C moyenne initiale - %</b>	8,69	8,92	0,49
Médiane	8,65	8,65	
Valeur minimale	6,2	6,1	
Valeur maximale	12,1	14,4	
1er quartile	7,675	7,9	
3e quartile	9,35	9,5	
<b>HbA1C moyenne finale - %</b>	8,38	8,2	0,61
Médiane	7,8	8,2	
Valeur minimale	5,8	5	
Valeur maximale	13,4	11,2	
1er quartile	7,075	7,2	
3e quartile	9,2	9,1	
<b>HbA1C &lt; 7% avant et après - nb</b>	2		0,629
<b>HbA1C &lt; 7% après uniquement - nb</b>	8		
HbA1C < 7% avant uniquement - nb	4		
HbA1C > 7% avant et après - nb	26		

Tableau 48

<b>Perte de poids ≥ 3kg</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Différence du poids - kg</b>	-7.498	0.991	<10 <sup>-5</sup>
E-type	4.41	4.08	
Liraglutide	-7.347	0.822	
Exenatide	-8.35	1.379	
<b>Poids moyen initial - kg</b>	107.28	96.47	0.01
E-type	20.01	15.98	
Liraglutide	108.94	99.75	
Exenatide	97.83	88.97	
<b>Poids moyen final - kg</b>	99.78	97.46	0.649
E-type	19.55	16.59	
Liraglutide	101.59	100.57	
Exenatide	89.48	90.35	
<b>HTA - nb</b>	27	13	0.13
Liraglutide	22	12	
Exenatide	5	1	
<b>Dyslipidémie - nb</b>	13	27	0.81
Liraglutide	10	24	
Exenatide	3	3	
<b>Insuline en début de suivi - nb</b>	21	19	0.19
Liraglutide	19	15	
Exenatide	2	4	
<b>Insuline en fin de suivi - nb</b>	19	21	0,83
Liraglutide	16	18	
Exenatide	3	3	
<b>Baisse de la posologie de l'insuline - nb</b>	8	4	0.67
Liraglutide	8	2	
Exenatide	0	2	
<b>Nombre de consultations</b>	2,59	2,86	0,28
Liraglutide	2.62	3.16	
Exenatide	2.33	2.21	

Tableau 48 suite

<b>Perte de poids ≥ 10%</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Nb</b>	10	76	10 <sup>-6</sup>
Liraglutide	8	58	
Exenatide	2	8	
<b>Age moyen - ans</b>	59,6	61,3	0,65
E-type	10,85	11	
Liraglutide	58.38	61.78	
Exenatide	64.5	59.72	
<b>Ancienneté moyenne - ans</b>	10	11,12	0,66
E-type	6,24	7,37	
Liraglutide	9.86	11.27	
Exenatide	10.5	9.44	
<b>Délai du suivi - mois</b>	20,1	12,09	0,013
E-type	13,58	8,76	
Liraglutide	15.88	11.66	
Exenatide	37	13.44	
<b>Différence de l'HbA1C - %</b>	-0,38	-0,541	0,78
E-type	1,944	1,71	
Liraglutide	-0.36	-0.46	
Exenatide	-0.45	-0.81	
<b>HbA1C moyenne initiale - %</b>	8,29	8,88	0,26
Médiane	8,5	8,65	
Valeur minimale	6,5	6,1	
Valeur maximale	9,5	14,4	
1er quartile	7,625	7,875	
3e quartile	9,2	9,6	
<b>HbA1C moyenne finale - %</b>	7,91	8,34	0,44
Médiane	7,7	8	
Valeur minimale	5,9	5	
Valeur maximale	10,9	13,4	
1er quartile	6,8	7,2	
3e quartile	8,7	9,5	
<b>HbA1C &lt; 7% avant et après - nb</b>	0		1
<b>HbA1C &lt; 7% après uniquement - nb</b>	3		
HbA1C < 7% avant uniquement - nb	2		
HbA1C > 7% avant et après - nb	5		

Tableau 49

<b>Perte de poids ≥ 10%</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>p</b>
<b>Différence du poids - kg</b>	-13.39	-1.58	< 10 <sup>-5</sup>
E-type	4.354	4.665	
Liraglutide	-13.86	-1.94	
Exenatide	-11.5	-0.43	
<b>Poids moyen initial - kg</b>	106.46	100.84	0.374
E-type	19.96	18.54	
Liraglutide	108.2	103.97	
Exenatide	99.5	90.76	
<b>Poids moyen final - kg</b>	93.07	99.26	0.31
E-type	17.60	18.06	
Liraglutide	94.34	102.03	
Exenatide	88	90.32	
<b>HTA - nb</b>	6	4	0.99
Liraglutide	4	4	
Exenatide	2		
<b>Dyslipidémie - nb</b>	3	7	0.99
Liraglutide	2	6	
Exenatide	1	1	
<b>Insuline en début de suivi - nb</b>	4	6	0.74
Liraglutide	3	5	
Exenatide	1	1	
<b>Insuline en fin de suivi - nb</b>	4	6	0,74
Liraglutide	3	5	
Exenatide	1	1	
<b>Baisse de la posologie de l'insuline - nb</b>	0	2	0.13
Liraglutide		1	
Exenatide		1	
<b>Nombre de consultations</b>	3,2	2,67	0,17
Liraglutide	3.38	2.81	
Exenatide	2.5	2.22	

Tableau 49 suite

Analogue	HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence Poids - kg	% du poids initial
liraglutide	6,6	9,8	3,2	66,8	63,5	-3,3	-0,05
liraglutide	9,2	7,8	-1,4	81	76,2	-4,8	-0,06
liraglutide	9,3	6,7	-2,6	83	75	-8	-0,10
liraglutide	12,1	11,3	-0,8	83	80	-3	-0,04
liraglutide	11,3	7,4	-3,9	84,6	77,6	-7	-0,08
exenatide	7,8	7,4	-0,4	85	81	-4	-0,05
liraglutide	8,8	7,8	-1	86	82	-4	-0,05
liraglutide	9,2	7,2	-2	88,6	77,5	-11,1	-0,13
exenatide	8,1	7,6	-0,5	89	84,3	-4,7	-0,05
liraglutide	8,7	8,5	-0,2	89,3	85	-4,3	-0,05
liraglutide	8	5,9	-2,1	90	77,5	-12,5	-0,14
liraglutide	6,2	6,2	0	90,4	83,4	-7	-0,08
liraglutide	6,6	7,6	1	91,2	85	-6,2	-0,07
exenatide	8,2	9	0,8	92,8	82	-10,8	-0,12
exenatide	8,6	7,9	-0,7	93	85	-8	-0,09
liraglutide	6,3	5,8	-0,5	96,1	88	-8,1	-0,08
liraglutide	7,5	9,1	1,6	98	92,4	-5,6	-0,06
liraglutide	6,5	8,7	2,2	100,9	87	-13,9	-0,14
liraglutide	8,9	6,4	-2,5	101,8	96	-5,8	-0,06
exenatide	8,8	7,1	-1,7	106,2	94	-12,2	-0,11
liraglutide	11,7	10,5	-1,2	106,9	102	-4,9	-0,05
liraglutide	11,4	10,3	-1,1	108,9	104,1	-4,8	-0,04
liraglutide	7,5	8,7	1,2	112	101	-11	-0,10
liraglutide	10	12	2	115,7	112,7	-3	-0,03
liraglutide	9,2	6,7	-2,5	118,8	95	-23,8	-0,20
exenatide	12	13,4	1,4	121	110,6	-10,4	-0,09
liraglutide	8,4	10,6	2,2	121,5	118	-3,5	-0,03
liraglutide	8	7,8	-0,2	121,7	116,5	-5,2	-0,04
liraglutide	9,9	7,8	-2,1	123,2	117,6	-5,6	-0,05
liraglutide	9,5	10,9	1,4	124,3	110,7	-13,6	-0,11
liraglutide	10,6	6,7	-3,9	124,4	117	-7,4	-0,06
liraglutide	8,5	12	3,5	124,8	115	-9,8	-0,08
liraglutide	8,9	7,4	-1,5	125,7	122,5	-3,2	-0,03
liraglutide	9,6	6,2	-3,4	126	123	-3	-0,02
liraglutide	8,9	9,5	0,6	129	122	-7	-0,05
liraglutide	7,6	6,7	-0,9	129,8	126,3	-3,5	-0,03
liraglutide	7,4	7	-0,4	132,2	127,5	-4,7	-0,04
liraglutide	7,7	7,3	-0,4	133	126	-7	-0,05
liraglutide	8	9	1	147,4	140,2	-7,2	-0,05
liraglutide	6,7	8,2	1,5	148	131	-17	-0,11

Tableau 50

Détails des patients perdant au moins 3kg en fin de suivi.

Caractéristiques des patients en fonction de l'évolution de l'insulinothérapie :

Introduction insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence poids - kg
9,6	10,2	0,6	89,5	89	-0,5
8,3	8,4	0,1	89	92	3
10,6	10,6	0	82	85	3
7,6	8,7	1,1	64	62	-2
8,1	7,6	-0,5	89	84,3	-4,7
8,5	8,4	-0,1	75,3	75,3	0
8,8	9,5	0,7	73	76	3
7,9	9,2	1,3	96	98	2
10,2	8,8	-1,4	93	91	-2
8,8	6,6	-2,2	92	90	-2
8,4	10,6	2,2	121,5	118	-3,5
7,5	8,7	1,2	112	101	-11
8,9	11,2	2,3	110,5	107,9	-2,6
11,7	10,5	-1,2	106,9	102	-4,9
11,9	10,9	-1	114	116	2
8,6	8,7	0,1	78	78	0
10,6	10,2	-0,4	80	81,8	1,8

Tableau 58

Diminution de la posologie d'insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence poids - kg
9,9	7,8	-2,1	123,2	117,6	-5,6
8,5	12	3,5	124,8	115	-9,8
11,5	10	-1,5	92,2	90	-2,2
7,5	9,1	1,6	98	92,4	-5,6
8,1	8,5	0,4	105	108	3
8,9	7,4	-1,5	125,7	122,5	-3,2
11,4	10,3	-1,1	108,9	104,1	-4,8
8,9	10,2	1,3	133	132	-1
8,9	9,5	0,6	129	122	-7
11,3	7,4	-3,9	84,6	77,6	-7
8,7	8,5	-0,2	89,3	85	-4,3
7,2	7,2	0	101	100	-1
9,5	10,9	1,4	124,3	110,7	-13,6

Tableau 59

Augmentation de la posologie de l'insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence poids - kg
8,7	8,3	-0,4	101,5	101,1	-0,4
8,4	7,2	-1,2	118,7	132,3	13,6
7,5	9,1	1,6	98	92,4	-5,6
8	9	1	147,4	140,2	-7,2

Tableau 60

Arrêt insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence Poids - kg
8,9	6,4	-2,5	101,8	96	-5,8
8	5,9	-2,1	90	77,5	-12,5
8,1	6,6	-1,5	106,4	104,9	-1,5
6,3	5,8	-0,5	96,1	88	-8,1
8	7,8	-0,2	121,7	116,5	-5,2
6,2	6,2	0	90,4	83,4	-7

Tableau 61

Reprise de l'insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence poids - kg
9,5	10	0,5	124,6	123,2	-1,4
9,9	10,2	0,3	96,4	94,4	-2
6,6	9,8	3,2	66,8	63,5	-3,3
6,6	7,6	1	91,2	85	-6,2
6,5	8,7	2,2	100,9	87	-13,9

Tableau 62

Absence de modification de l'insuline					
HbA1C avant - %	HbA1C après - %	Différence HbA1C - %	Poids avant - kg	Poids après - kg	Différence poids - kg
10,6	8,1	-2,5	99,5	104	4,5
8,2	9	0,8	92,8	82	-10,8
12	13,4	1,4	121	110,6	-10,4
9,4	9,5	0,1	80	78	-2

Tableau 63



## Bibliographie

1. Marre M., Bauduceau B., Hadjadj S., Roussel R. 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'Etude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient ? Médecine des maladies Métaboliques 2012;6:1-27
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358:2560-72
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12
4. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventionnal treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53
5. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854-65
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008;358:2545-59
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vasculars Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39
8. HAS. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS janvier 2013.
9. ADA. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-S61
10. Sulistio M, Carothers C, Mangat M, et al. GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. Curr Atheroscler Rep 2009;11:93-9

11. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-30
12. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008;117:574-84
13. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124:S3-S18
14. Drucker DJ, Nauck. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705
15. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009;63:1421-5
16. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331-9
17. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1):S61-S78
18. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13
19. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010;123(3 Suppl):S12-8
20. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36
21. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27
22. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, et al. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005;11:2699-716
23. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 2009;122:248-56, e5

24. Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010 : individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:67-8
25. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice : differences between glucagon-like Peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S27-S37
26. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18
27. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010;123:S38-S48
28. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-95
29. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500
30. Ferrannini E. The stunned beta-cell: a brief history. *Cell Metab* 2010;11:349-52
31. Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl 5):10-3
32. Gerstein HC, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909
33. Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 2008;31:1046-50
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89
35. Holstein A, Stumwoll M. Contraindications can damage your health-is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9
36. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9
37. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19

38. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Association, the North American Association for the study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067-73
39. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411
40. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8
41. Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350-1
42. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1560-8
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30
44. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:2041-4
45. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence;2009
46. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16, vii
47. Peter A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010;123:S28-S37
48. Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 2):76-82
49. Riddle MC. Counterpoint: intensive glucose control and mortality in ACCORD-still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4
50. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events : implication of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials : a position statement of the American Diabetes Association and a

scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92

51. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98, Erratum 52:2470

52. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006;26:1015-7

53. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:2152-7

54. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167-77

55. Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007;30:1364-9

# Table des matières :

1. Liste des abréviations
2. Introduction
  - I. Intérêt du traitement intensif dans le diabète de type 2
  - II. Approche thérapeutique du diabète de type 2
    - a. Système incrétine
    - b. Analogues du GLP-1
3. Problématique
4. Matériel et Méthode
5. Population étudiée
  - a. Exclus
  - b. Arrêt de traitement précoce pour intolérance digestive
  - c. Evènements indésirables graves
6. Résultats
  - I. Caractéristiques de la population
  - II. Tolérance du traitement - Evènements indésirables – Mortalité
    - a. Mortalité
    - b. Arrêt du traitement
      1. Contre-indications
      2. Troubles digestifs
      3. Céphalées
      4. Grossesse
    - c. Perdus de vue
    - d. Effets secondaires observés ne justifiant pas l'arrêt du traitement
  - III. Evolution de l'hémoglobine glyquée
    - a. Sur l'ensemble de la population
    - b. Hémoglobine glyquée à l'objectif thérapeutique
    - c. HbA1C initiale inférieure ou égale à 7.5%
    - d. Population présentant une HbA1C initiale supérieure à 8%, traités par agonistes plutôt que par insuline
    - e. Patients avec une HbA1C initiale > 9%
  - IV. Caractéristiques des patients répondeurs aux agonistes du GLP-1

- a. Caractéristiques des patients perdant au moins 0.5% d'HbA1C
  - b. Caractéristiques des patients perdant plus de 1% d'HbA1C
- V. Evolution de l'insulinothérapie
- VI. Evolution pondérale
  - a. Caractéristiques des patients perdant au moins 3kg
  - b. Caractéristiques des patients perdant au moins 10% du poids initial
- VII. Effet prise en charge
  - a. Population générale
  - b. Patients présentant une baisse de l'HbA1C d'au moins 0.5%
  - c. Patients avec une perte de poids > 10% du poids initial et dégradation de l'HbA1C
- 7. Discussion
  - I. Population globale
  - II. Hémoglobine glyquée
  - III. Insulinothérapie
  - IV. Evolution pondérale
  - V. Critères prédictifs
  - VI. Effets secondaires
  - VII. Effet prise en charge
  - VIII. HTA et dyslipidémie
  - IX. Nombre de consultation et durée de suivi
- 8. Conclusion
- 9. Annexe
- 10. Bibliographie

**UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**FACULTE DE MEDECINE & DES SCIENCES DE LA SANTE**

\*\*\*\*\*

**AUTORISATION D'IMPRIMER**

\*\*\*\*\*

Présentée par Mme le Professeur KERLAN

Titre de la thèse : Suivi de la prescription des analogues du GLP-1 chez le diabétique de type 2.

**ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE**

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M. DUMONT Pierre

Fait à Brest, le

Visa du doyen de la faculté

La Présidente du Jury de Thèse

A BREST, le

Le Doyen,

Professeur C. BERTHOU



DUMONT (Pierre) - Suivi de la prescription des analogues du GLP-1 chez le diabétique de type 2  
Th. : Méd. : Brest 2013

**RESUME** : Après avoir rappelé la démarche de l'escalade thérapeutique chez le patient diabétique de type 2, l'auteur fait le suivi de la prescription des analogues du GLP-1 afin d'établir des critères prédictifs de leur efficacité et de discuter de l'influence de l'insulinothérapie.

L'auteur présente une étude rétrospective de 86 patients diabétiques de type 2 et discute les résultats obtenus.

L'ensemble des résultats ne semble pas démontrer de critère prédictif d'efficacité particulière par rapport à la littérature déjà existante. Les résultats concernant l'insulinothérapie montrent quelques bonnes évolutions et sont en faveur d'une remise en question des traitements en fonction de l'évolution du diabète.

L'auteur conclue enfin en discutant de l'intérêt d'une approche centrée sur le patient dans le but d'améliorer sa prise en charge et son observance

**MOTS CLES** :

ANALOGUES DU GLP-1  
DIABETE DE TYPE 2  
INSULINOTHERAPIE

**IURY** :

Président : Pr KERLAN

Membres : Pr CARRE  
Pr RICHE  
Dr BLANCHARD

**DATE DE SOUTENANCE** :

17 décembre 2013

**ADRESSE DE L'AUTEUR** :

2 rue de la Comtesse de Carbonnières – 29200 BREST

