

Pratique de prescription du liraglutide VICTOZA®. Étude de cohorte au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques au CHU de Rouen

Marie-Pierre Riffault

▶ To cite this version:

Marie-Pierre Riffault. Pratique de prescription du liraglutide VICTOZA®. Étude de cohorte au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01233076

HAL Id: dumas-01233076 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01233076

Submitted on 24 Nov 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 ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015 N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2015 par

Marie-Pierre RIFFAULT Née le 06 juillet 1988 à Vernon (27)

Pratique de prescription du liraglutide VICTOZA®. Etude de cohorte au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques au CHU de Rouen.

Président du jury : Mme Isabelle DUBUS, Professeur

Membres du jury: Mme Nathalie MASSY, Docteur en Médecine

Mme Nathalie DOURMAP, Maître de conférences

Mme Claire GAILLARD, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame Isabelle DUBUS,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail mais aussi d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci surtout d'avoir donné de votre temps.

Au Docteur Nathalie MASSY,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail. Merci pour votre patience et votre soutien et ce depuis le tout début. Vos encouragements ont été plus que précieux. Cela a vraiment été un plaisir de travailler avec vous et votre équipe.

A Madame Nathalie DOURMAP,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'être présente aujourd'hui pour évaluer mon travail.

A Madame Claire GAILLARD,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci à toi et à FX de m'avoir si bien accueilli au sein de l'équipe officinale. Ta présence aujourd'hui était importante pour moi. Cacahuète!

A toute l'équipe du service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Rouen, ainsi qu'à l'équipe du service du Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute-Normandie (Charlène, Valérie, Anne-Sophie)

Merci pour votre aide lors du recueil des données. Merci également pour chaque moment où j'ai pu découvrir, grâce à vous et à votre souci des stagiaires, vos métiers respectifs.

Aux membres de la faculté, aux professeurs mais aussi au personnel du self,

Merci aux professeurs pour toutes ces connaissances que vous m'avez transmises. Merci à tous pour le soutien que vous avez su donner à chacun, au bon moment. Merci pour votre écoute dans les moments de doute ainsi que pour vos encouragements.

A mes parents et à ma fratrie : Mathilde, Jean-Baptiste, Matthieu, Vincent et Paul, et à toute ma famille, sans oublier Lucie,

Merci pour toutes ces heures passées à m'aider, m'écouter et me soutenir. Je suis fière de faire partie de notre famille! Hohanna!

A Aurélie et Marie,

Merci pour tous vos conseils, votre soutien et votre compréhension. Grâce à vous, le monde des thésards m'est apparu beaucoup moins semé d'embûches!

A mes amis de faculté, Anne et Juliette, Amélie, Anne-Laure, Karen, Marie, Marion D, Marion E

(Une mention toute particulière pour vous : the best !!!)

mais aussi Nadège, Justine, Antoine et Laure, Camille, Anne-Sophie Be., Emilie et Maeva,

Merci de m'avoir aidé de près ou de loin pour ce travail mais aussi à chaque examen, à chaque oral, à chaque TP, à chaque fois que j'ai demandé où était la salle... j'ai parfois beaucoup râlé mais on a toujours bien ri ! Un câlin ?

A Cécile et Mathilde, Solenne, Marguerite D., Agnès, Laetitia, Gabriel, Thérèse, Marie-Alice, Ines F, Ines G, Hélène et Mickael, Anne-Sophie Ba., Cécile C., Virginie, Benoit C, Laetitia et Stéphane, Anne-Laetitia, Pierre, Yves, Elisabeth, Catherine, Marguerite G., mais aussi à celle qui me connait depuis si longtemps par la danse, Tania

Votre amitié légendaire m'aurait soutenu dans n'importe quelle aventure! Merci à chacun pour votre appui. Vous mériteriez une ligne par personne!

Merci à toutes celles qui ont pu travailler à mes côtés, notamment Mathilde, Emilie, et Véronique avec qui j'ai passé toutes les périodes de stage officinal,

Vous avez su me montrer combien le métier était passionnant et avez toujours su m'intégrer dans l'équipe comme il se doit. Votre bonne humeur et votre soutien m'ont aidé à dépasser mes erreurs. Merci également pour votre patience à mes débuts!

Merci à celles et ceux que j'ai pu oublier dans la panique de la dernière ligne droite!!

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014 U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

.....

DOYEN: Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS: Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES: Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES: M-P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - P. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J-P. FILLASTRE - P FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J-M. JOUANY - R. LAUMONIER - P. LAURET - M. LE FUR - J-P. LEMERCIER - J-P. LEMOINE - H. MAGARD - B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - A-M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - D. SAMSON-DOLLFUS - J-C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF-J. TESTART - J-M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L-M. WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME HCN Cardiologie

Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR HCN Chirurgie plastique

Mr Bruno BACHY (sumombre) HCN Chirurgie pédiatrique

Mr Fabrice BAUER HCN Cardiologie

Mme Soumeya BEKRI HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Jacques BENICHOU HCN Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise BEURET-BLANQUART

(surnombre)

CRMPR Médecine physique et de réadaptation

Mr Guy BONMARCHAND HCN Réanimation médicale

Mr Olivier BOYER UFR Immunologie

Mr Jean-François CAILLARD (surnombre) HCN Médecine et santé au travail

Mr François CARON HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe CHASSAGNE HB Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent COMPERE HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Antoine CUVELIER HB Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW HCH Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER HCN Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI HCN Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE HCN Nutrition

Mme Danièle **DEHESDIN** (surnombre) HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Jean DOUCET HB Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY CB Radiothérapie

Mr Philippe DUCROTTE HCN Hépato-gastro-entérologie

Mr Frank DUJARDIN HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice DUPARC HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Bertrand DUREUIL HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène ELTCHANINOFF HCN Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG UFR Génétique

Mr Pierre FREGER HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO HCN Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel GERARDIN HCN Imagerie médicale Mme Priscille GERARDIN HCN Pédopsychiatrie Mr Michel GODIN HB Néphrologie M. Guillaume GOURCEROL HCN Physiologie Mr Philippe GRISE HCN Urologie Mr Didier HANNEQUIN HCN Neurologie

Mr Luc-Marie JOLY HCN Médecine d'urgence

Mr Fabrice JARDIN

Mr Pascal JOLY HCN Dermato - Vénéréologie

Mr Jean-Marc KUHN

HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mme Annie LAQUERRIERE

HCN Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent LAUDENBACH

HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

CB

Hématologie

Mr Joël LECHEVALLIER HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE HB Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS HCN Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI HCN Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE HB Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA HCN Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER HCN Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE HCN Neurologie

Mr Christophe MARGUET HCN Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE HB Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET HCN Pédiatrie

Mme Véronique MERLE HCN Epidémiologie

Mr Pierre MICHEL HCN Hépato-gastro-entérologie

Mr Francis MICHOT HCN Chirurgie digestive

Mr Bruno MIHOUT (surnombre)

Mr Jean-François MUIR

Mr Marc MURAINE

HCN Neurologie

Pneumologie

HCN Ophtalmologie

Mr Philippe MUSETTE HCN Dermatologie - Vénéréologie

Mr Christophe PEILLON HCN Chirurgie générale

Mr Jean-Marc PERON HCN Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

Mr Christian PFISTER HCN Urologie

Mr Jean-Christophe PLANTIER HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER HCN Chirurgie vasculaire

Mr Bernard PROUST HCN Médecine légale
Mr François PROUST HCN Neurochirurgie

Mme Nathalie RIVES HCN Biologie du développement et de la reproduction

Mr Jean-Christophe RICHARD (mise en dispo) HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence

Mr Horace ROMAN HCN Gynécologie - Obstétrique

Mr Jean-Christophe SABOURIN HCN Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE HCN Hépato-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET HCN Imagerie médicale

Mme. Pascale SCHNEIDER HCN Pédiatrie

Mr Michel SCOTTE HCN Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION HCN Thérapeutique

Mme Florence THIBAUT HCN Psychiatrie d'adultes

Mr Luc THIBERVILLE HCN Pneumologie

Mr Jean-Jacques TUECH HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER HCN Pédiatrie génétique

Mr Benoît VEBER HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA CB Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric VERIN CRMPR Médecine physique et de réadaptation

Mr Eric VERSPYCK HCN Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG HCN Bactériologie - Virologie

Mr Jeremy BELLIEN HCN Pharmacologie

Mme Carole BRASSE LAGNEL HCN Biochimie

Mr Gérard BUCHONNET HCN Hématologie

Mme Mireille CASTANET HCN Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN HCN Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Moïse COEFFIER HCN Nutrition

Mr Stéphanie DERREY HCN Neurochirurgie
Mr Eric DURAND HCN Cardiologie

Mr Manuel ETIENNE HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Serge JACQUOT UFR Immunologie

Mr Joël LADNER HCN Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Baptiste LATOUCHE UFR Biologie cellulaire

Mr Thomas MOUREZ HCN Bactériologie
Mr Jean-François MENARD HCN Biophysique

Mme Muriel QUILLARD HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Vincent RICHARD UFR Pharmacologie

Mr Francis ROUSSEL HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

Mme Pascale SAUGIER-VEBER HCN Génétique

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN HCN Anatomie

M. Pierre-Hugues VIVIER HCN Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON Chimie Thérapeutique

Mr Jean-Jacques BONNET

Mr Roland CAPRON (PU-PH)

Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)

Mme Isabelle DUBUS

Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)

Mr Jean Pierre GOULLE

Pharmacologie

Biophysique

Pharmacologie

Pharmacologie

Toxicologie

Mr Jean Pierre GOULLE Toxicologie
Mr Michel GUERBET Toxicologie

Mr Olivier LAFONT Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX Physiologie

Mr Paul MULDER Sciences du médicament

Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)

Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN

Mr Rémi VARIN (PU-PH)

Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie VAUGEOIS

Pharmacologie

Mr Philippe VERITE

Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT Chimie Générale et Minérale

Mme Dominique BOUCHER Pharmacologie

Mr Frédéric BOUNOURE Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI Physiologie

Mr Jean CHASTANG Biomathématiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Elizabeth CHOSSON

Mme Cécile CORBIERE

Mr Eric DITTMAR

Mme Nathalie DOURMAP

Mme Isabelle DUBUC

Mr Abdelhakim ELOMRI

Mr François ESTOUR

Biochimie

Biochimie

Pharmacologie

Pharmacologie

Pharmacologie

Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) Parasitologie

Mme Najla GHARBI Chimie analytique

Mme Marie-Laure GROULT Botanique

Mr Hervé HUE Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia LE GOFF Parasitologie - Immunologie

Mme Hong LU Biologie

Mme Sabine MENAGER Chimie organique

Mme Christelle MONTEIL Toxicologie

Mr Mohamed SKIBA Pharmacie galénique

Mme Malika SKIBA Pharmacie galénique

Mme Christine THARASSE Chimie thérapeutique

Mr Frédéric ZIEGLER Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ Pharmacie officinale

Mr Jean-François HOUIVET Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS Anglais

Mr Thierry WABLE Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE Microbiologie

Mme Juliette GAUTIER Pharmacie galénique

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT Chimie Générale et minérale

Mr Thierry BESSON Chimie thérapeutique

Mr Roland CAPRON Biophysique
Mr Jean CHASTANG Mathématiques

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth CHOSSON Botanique

Mr Jean-Jacques BONNET Pharmacodynamie

Mme Isabelle DUBUS

Mr Loïc FAVENNEC

Parasitologie

Mr Michel GUERBET

Toxicologie

Mr Olivier LAFONT Chimie organique

Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET

Mme Martine PESTEL-CARON

Microbiologie

Mme Elisabeth SEGUIN

Mr Mohamed SKIBA

Pharmacie galénique

Mr Philippe VERITE Chimie analytique

III - MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINSILBER UFR Médecine générale
Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV Physiologie (ADEN)

Mme Su RUAN Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle TOURNIER Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des matières

Tabl	e des t	tableaux	17
Tabl	e des f	figures	19
Liste	des a	bréviations	22
Part	ie 1 : C	Généralités sur le diabète : focus sur le DTII	24
1.	Le c	liabète	24
	1.1.	Historique	24
	1.2.	Anatomie du pancréas	26
	1.3.	Définition du diabète	28
	1.4.	Caractéristiques des différents types de diabète	28
	1.5.	Marqueurs de diagnostic du diabète	37
	1.6.	Marqueurs de l'auto-immunité des diabètes : les auto-anticorps	46
	1.7.	Place de l'hérédité	47
	1.8.	Marqueurs de suivi du diabète	48
	1.9.	Avenir des principaux marqueurs biologiques	51
	1.10.	Epidémiologie	52
2.	Con	nplications possibles	55
	2.1.	Complications aigües	55
	2.2.	Complications chroniques	59
Part	ie 2 : L	es thérapeutiques possibles	68
1.	Les	antidiabétiques oraux	68
	1.1.	Les biguanides	68
	1.2.	Les sulfamides hypoglycémiant	71
	1.3.	Les glinides	73
	1.4.	Les inhibiteurs des α-glucosidases	75

	1.5.	Les incrétino-mimétiques	. 76
	1.6.	Les glitazones	. 78
2	2. Le	s insulines et formes galéniques d'insuline	. 81
	2.1.	Mécanisme d'action	. 81
	2.2.	Indications	. 81
	2.3.	Contre-indications	. 81
	2.4.	Effets indésirables	. 81
	2.5.	Modification de la pharmacocinétique	. 82
3	3. Re	commandations de la HAS et de l'ANSM, janvier 2013 : Places et limites o	des
t	raiten	nents du Diabète de type 2 (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)	. 84
	3.1.	Message essentiel	. 84
	3.2.	Stratégie thérapeutique et profils particuliers	. 91
Par	tie 3 :	Focus sur le VICTOZA®	. 93
-	1. His	storique des recherches sur les incrétines	. 93
	1.1.	Le GIP	. 95
	1.2.	Le GLP-1	. 95
2	2. Le	gène proglucagon : Structure et régulation de l'expression spécifique à	la
I	ocalisa	ation histologique	. 96
3	3. Tra	aduction du Proglucagon	. 98
4	4. Sé	crétion, métabolisme et clairance du GLP-1	. 98
	4.1.	Sécrétion	. 98
	4.2.	Métabolisme rénal et présentation de la DPP-41	102
	4.3.	Clairance : Variations des taux de GLP-1 après le repas. Comparaison avec	les
	pers	onnes atteintes d'obésité et/ou de diabète1	103
į	5. Le	récepteur au GLP11	103
(5. Ac	tions biologiques du GLP11	105
	6.1.	Pancréas 1	106

6.2.	Système nerveux central et périphérique	110
6.3.	Système gastro-intestinal	111
6.4.	Système cardiovasculaire	113
6.5.	Muscle, tissu adipeux, foie	114
7. Act	tions potentielles de son métabolite : GLP-1 (9-36) NH ₂	115
8. Au	tres effets après administration d'incrétines	115
8.1.	Effets indésirables gastro-intestinaux	115
8.2.	Poids	116
8.3.	Pression artérielle	118
8.4.	Cardiovasculaires	119
8.5.	Cancer : thyroïde et pancréas	120
8.6.	Pancréatites	121
8.7.	Avis des autorités et des revues spécialisées	124
9. Act	tivité des incrétines et études LEAD	125
	Incrétines et incrétino-mimétiques comme agents thérapeutiques p	
traitem	nent du diabète de type 2	127
10.1.	. Agonistes du récepteur au GLP-1	127
10.2	1 0	
traite	ement du diabète de type 2	131
11. F	Potentiel des incrétines dans le traitement du diabète de type 1	133
12. l	Le Liraglutide et le traitement de l'obésité	134
13. F	Futures recherches cliniques en vue d'une meilleure connaissance des inc	rétines.
1	137	
Partie 4:	étude au CHU de Rouen	139
1. Int	troduction	139
2. Maté	ériels et méthodes	139
2 Dá	cultate	140

3.	.1.	Primo-instauration	140
3.	.2.	Instauration antérieure	141
3.	.3.	Totalité de la population retrouvée en 2015	142
4.	Disc	cussion	143
4.	.1.	Ratio Hommes/Femmes	143
4.	.2.	IMC moyen	144
4.	.3.	Ancienneté du diabète	144
4.	.4.	Age moyen du patient à l'instauration du Victoza®	144
4.	.5.	Diabète et thérapeutiques	144
4.	.6.	HbA1C	147
4.	.7.	Impact sur le poids	147
4.	.8.	Causes des arrêts	148
5.	Con	clusion	148
Bibliog	graph	nie	151
Serme	nt d	e Galien	155

Table des tableaux

Tableau 1 - Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2
Tableau 2 - Stratégie actuelle du dépistage du diabète gestationnel en France
Tableau 3 - Tableau des causes connues de diabète secondaire ainsi que leurs éléments
annonciateurs et diagnostics
Tableau 4 - Méthodes de dosage de la glycémie
Tableau 5 - Valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez l'adulte non-obèse
normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO43
Tableau 6 - Anticorps anticellules d'îlots
Tableau 7 - Relation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne
Tableau 8 - Place des examens complémentaires dans le dépistage, le diagnostic et le suivi
du diabète52
Tableau 9 - Signes cliniques et biologiques de l'acidocétose compensée 57
Tableau 10 - Indications et rythmes de l'autosurveillance chez le diabétique de type 2. (HAS,
avril 2011)63
Tableau 11 - Analyse du respect simultané des recommandations de suivi chez les patients
diabétiques de type 2 (régime général, France métropolitaine, n=3467). BEH thématique
42-43 / 10 novembre 2009
Tableau 12 - Bilans à effectuer chez les diabétiques.(Les numéros entre parenthèses
renvoient aux commentaires) 65
Tableau 13 - Plan suggéré de surveillance régulière d'un patient diabétique. L'apparition
d'une complication peut conduire à une surveillance plus rapprochée 67
Tableau 14 - Tableau récapitulatif des antidiabétiques oraux et de leurs caractéristiques.
Tableau 15 - Principales insulines sur le marché et leurs caractéristiques
Tableau 16 - Objectifs glycémiques selon le profil du patient.(Collège de la Haute Autorité
de Santé 2013a)87
Tableau 17 - Résumé des principales caractéristiques du GIP et du GLP-196
Tableau 18 - Agonistes des récepteurs au GLP-1 approuvés et leurs indications 128
Tahleau 19 - Inhihiteurs de la DPP-/Let leurs indications

Tableau 20 - Sujets principaux des futures recherches cliniques concernant la régulatior
des incrétines, de la fonction des îlots de Langerhans dans des conditions normales et che
des sujets atteints de diabète de type 2138
Tableau 21 - Causes ayant déterminées l'arrêt du traitement par le liraglutide 148

Table des figures

Figure 1 - Pancréas d'un patient atteint d'un diabète de type 1 ancien insulinodépendant.
Le pancréas voit sa taille diminuer de par l'atrophie des acini des îlots de Langerhans.(Lloyo
et al. 2002)
Figure 2 - Abdomen : pylore et corps du pancréas.(Netter 2004) 26
Figure 3 - Pancréas in situ.(Netter 2004)27
Figure 4 - Evolution schématique au cours du temps de l'insulinosécrétion relative
Pourcentage par rapport à l'insulinosécrétion normale dans les diabètes de type 1, dans les
diabètes de type 1 lents (LADA), dans les diabètes de type 2 insulinorequérants, dans les
diabètes de type 2 qui n'évoluent pas vers l'insulinorequérance, dans l'intolérance au
glucose et chez les sujets non-diabétiques.(Monnier 2014)29
Figure 5 - Métabolisme du glucose et insulinosécrétion
Figure 6 - Etapes de la biosynthèse de l'insuline
Figure 7 - Réponse insulinique chez le sujet non diabétique au cours d'une épreuve
d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse
Figure 8 - Diagramme proposant les liens physiopathologiques expliquant comment le
génotype à risque du TCF7L2 prédispose au diabète de type 2. Le génotype à risque résulte
en une surexpression du TCF7L2 dans les cellules β pancréatiques, qui à terme amène à
une réduction de la sécrétion d'insuline. Réduire la sécrétion d'insuline amène à une
prédisposition au diabète de type 2 de manière directe et indirecte par augmentation de la
production hépatique du glucose
Figure 9 - Evolution de la prévalence du diabète54
Figure 10 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisé sur la
population française, en 2012, France54
Figure 11 - Déclin aggravé de la fonction des cellules bêta lorsque le diabète est ma
contrôlé60
Figure 12. Évolution de la proportion de patients diabétiques de type 2 du régime généra
métropolitain bénéficiant des actes recommandés entre 2001 et 2007 (actes réalisé en
secteur libéral seulement): Entred 2001 (n = 3 324) et Entred 2007 (n = 3 377), France. BEH
thématique 42-43 / 10 novembre 2009

Figure 13 - Mode d'action des sulfonylurés pour stimuler la sécrétion insulinique au niveau
des cellules bêta des îlots de Langerhans
Figure 14 - Récapitulatif des sites d'action des antidiabétiques oraux 80
Figure 15 - Récapitulatif des principales actions de l'insuline
Figure 16 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients
diabétiques de type 2 – Cas général (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b) 88
Figure 17 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients
diabétiques de type 2 – Cas général – Intolérance ou contre-indications à la
metformine.(Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)
Figure 18 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients
diabétiques de type 2 – Cas général – Intolérance ou contre-indications au sulfamide
hypoglycémiant.(Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)90
Figure 19 - L'effet incretin réduit chez le DT2. Insuline veineuse après une ingestion orale
de glucose (50g/400mL) et durant une perfusion intraveineuse de glucose (a) chez des
sujets métaboliquement sains pour contrôle (n = 14) et (b) chez des sujets avec un DT2 (n
= 8). Les astérisques dénotent une différence significative (p<0,05) d'avec la valeur
respective après la charge oral. 0_1 = 10 min avant le début de la perfusion ; 0_2 = 5 min avant
le début de la perfusion. Adapté de Nauck et al94
Figure 20 - Description de l'effet incrétine. A montée glycémique identique, une charge
orale en glucose entraîne une réponse insulinique plus forte qu'une charge intraveineuse
en glucose. La différence illustrée par l'aire grise correspond à l'effet incretin94
Figure 21 - Structure (A) du gène proglucagon, (B) de l'ARNm, (C) de la protéine. (D) Les
produits obtenus spécifiques à chaque tissu, post-traduction
Figure 22 - Formes de GLP-1 existantes. Les formes actives GLP-1(7-36)amide et GIP(1-42)
sont relarguées par le petit intestin en postprandial et augmenteront la sécrétion d'insuline
glucose-dépendante (effet incretin). L'enzyme DPP-4 convertit rapidement le GLP-1 et le
GIP en leurs métabolites inactifs le GLP-1 (9-36) et le GIP (3-42) in vivo. L'inhibition de
l'activité de la DPP-4 prévient la dégradation du GLP-1 et du GIP, et donc de ce fait
augmente l'effet incretin
Figure 23 - Sécrétion du GLP-1 au niveau de l'intestin et détails de l'histologie environnante.
Ach, acetylcholine; DPP-IV, dipeptidyl peptidas-4; GLP-1, glucagon like peptide- 1; GRP,
gastrin-releasing nentide 105

Figure 24 - Actions du GLP-1 dans les tissus périphériques. La plupart des effets du GLP-1
découlent d'une action directe avec son récepteur au sein de tissus spécifiques. Toutefois,
les actions du GLP-1 au niveau du foie, de la graisse, et des muscles proviennent souvent
de mécanismes indirects
Figure 25 - Mécanismes moléculaires détaillant les effets insulinotropiques du GIP et du
GLP-1
Figure 26 - Changements observés pour la masse grasse corporelle totale, en pourcentage
du poids corporel (mesure par absorptiométrie biphotonique, DEXA) et variations du
pourcentage de la graisse viscérale et de la graisse sous-cutanée abdominale (mesure par
tomographie computérisée, CT-scan), selon le groupe de traitement, dans l'étude de 26
semaines, LEAD 2
Figure 27 - Evolution pondérale chez des sujets obèses non-diabétiques, au cours d'une
étude contrôlée de 20 semaines, selon les groupes de traitement randomisés : Liraglutide
1,2mg (n=95), Liraglutide 1,8mg (n=90), Liraglutide 2,4mg (n=93) ou Liraglutide 3mg (n=93),
une injection sous-cutanée/jour ; orlistat 120mg 3×/jour (n=95)118
Figure 28 - Liraglutide : programme de développement clinique Liraglutide Effect and
Action in Diabetes (LEAD). Les six études (LEAD-1 à LEAD-6) de ce programme s'inscrivent
dans la stratégie thérapeutique préconisée par les recommandations Afssaps-HAS pour le
traitement médicamenteux du diabète de l'époque126
Figure 29 - Structure du Liraglutide, un analogue du GLP-1 humain à 1 seule injection
quotidienne 130

Liste des abréviations

3HB = 3-β hydroxybutyrate

AcAc = Acétoacétate

ADA = American Diabetes Association

ADO = Antidiabétique oral

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

EMEA = Agence Européenne du médicament

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BEH = Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CRAT = Centre de Référence des Agents Tératogènes

DID = Diabète Insulinodépendant

DNID = Diabète Non-Insulinodépendant

DPP-4 = Dipeptidyl Peptidase-4

DT1 = Diabète de type 1

DT2 = Diabète de type 2

FDA = Food Drug Administration

GIP = Gastric Inhibitory Polypeptide

GLP-1 = Glucagon Like Peptide-1

GLUT = Transporteur du Glucose

HAS = Haute Autorité de Santé

HBA1_C = Hémoglobine glyquée fraction HBA1_C

HGPIV = Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HGPO = Hyperglycémie provoquée par voie orale

HLA = Human Leucocyte Antigen

HOMA = Homeostasis Model Assessment

IMC = Indice de Masse Corporel

InVS = Institut de Veille Sanitaire

LADA = Latent Auto-Immune Diabetes

LEAD = Liraglutide Effect and Action in Diabetes

NTS = Noyau moyen du tractus solitaire du tronc cérébral

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PKA = Protéine Kinase A

PKC = Protéine Kinase C

RCP = Résumé des caractéristiques du produit

SUR = Sulfonylurea receptor

Partie 1 : Généralités sur le diabète : focus sur le DTII

1. Le diabète

1.1. Historique¹

En 1800, Langerhans découvre en Allemagne les îlots qui porteront ultérieurement son nom. Au moment de la découverte de ces petites structures tissulaires dont la masse totale ne dépasse pas 2gr, soit l'équivalent du volume d'un demi-dé à coudre, Langerhans n'en identifia pas la fonction.

En 1902, Eugène Opie découvre que les diabétiques sont porteurs d'une dégénérescence des îlots pancréatiques.



Figure 1 - Pancréas d'un patient atteint d'un diabète de type 1 ancien insulinodépendant. Le pancréas voit sa taille diminuer de par l'atrophie des acini des îlots de Langerhans.(Lloyd et al. 2002)

En 1916, Hopman découvre que les îlots de Langerhans sont le site de la sécrétion insulinique.

En 1921, Banting et Best, à Toronto, extraient une substance du pancréas. Ils l'appellent « l'insuline » et l'utilisent pour la première fois pour traiter un patient atteint de diabète insulinodépendant.

-

¹ (Monnier 2014)

En 1950, Berson et Yallow, aux Etats-Unis, mettent au point le dosage radioimmunologique de l'insuline. Cette découverte permettra ultérieurement de faire un bond considérable dans la compréhension de la physiopathologie des états diabétiques.

En 1955, Sanger, à Chicago, identifie la structure complexe de l'insuline.

En 1979, les premières insulines produites par génie génétique sont développées. En quelques années ces insulines vont remplacer les insulines d'origine animale (de bœuf ou de porc) qui étaient utilisées jusqu'alors.

Dans les années 1990, commence la production d'analogues de l'insuline à vie courte d'abord, puis à action prolongée.

1.2. Anatomie du pancréas

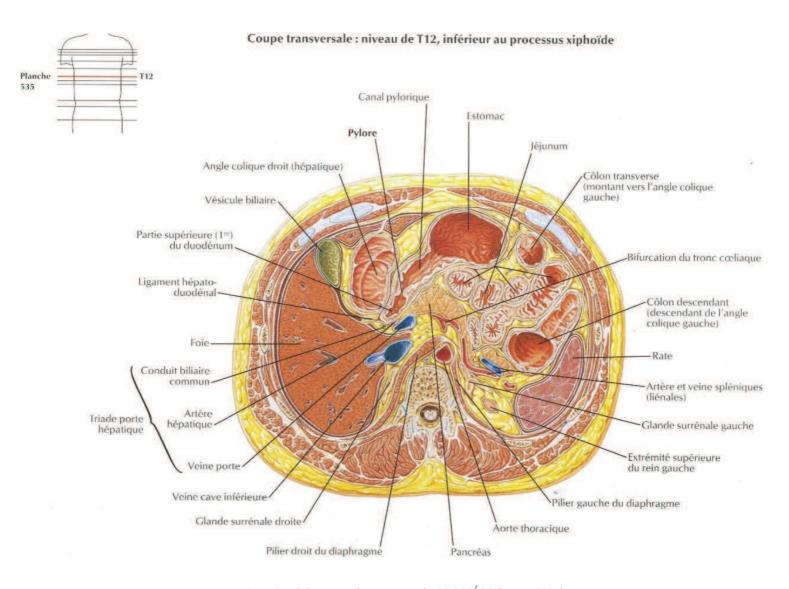


Figure 2 - Abdomen : pylore et corps du pancréas. (Netter 2004)

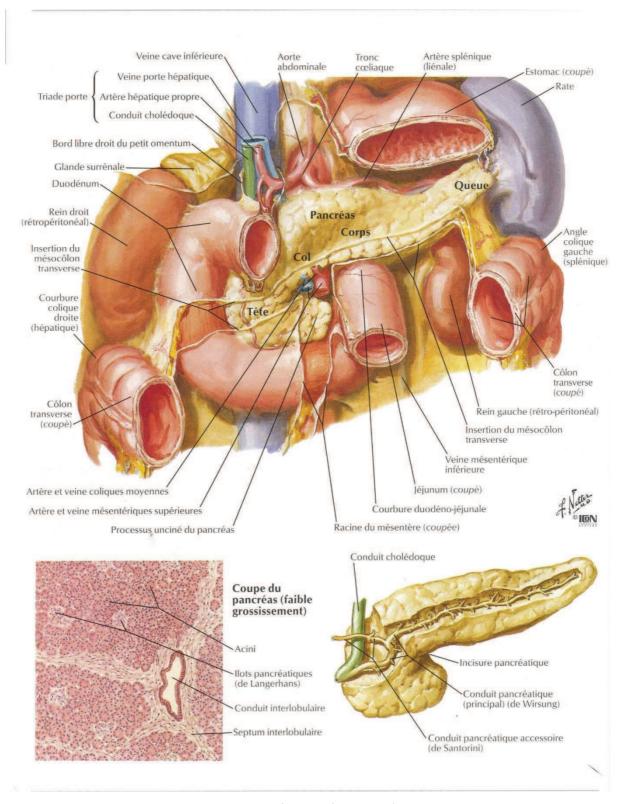


Figure 3 - Pancréas in situ.(Netter 2004)

Le pancréas est une glande digestive liée au duodénum, comprenant une tête, un corps fixes et une queue relativement mobile orientée à gauche. Elle est à la fois exocrine (amylase, lipase, trypsinogène, chymotrypsinogène), se drainant par les canaux de Wirsung

et de Santorini dans la deuxième partie du duodénum et endocrine : sécrétion d'insuline et de glucagon ainsi que de somatostatine, issus des îlots de Langerhans.(Garnier et al. 2006)

1.3. Définition du diabète

Le diabète est une maladie qui se caractérise par un trouble métabolique ayant pour conséquence un excès de glucose sanguin. Plusieurs causes sont possibles et plusieurs critères existent permettant de définir cette pathologie.

<u>Critère purement biologique</u> : élévation de la glycémie au-delà des valeurs normales :

- en g/L sur dosage veineux
- Sur 2 dosages à quelques jours d'intervalle (sauf urgence)
- A jeun, en dehors du stress

Critères OMS 1997, glycémie à jeun :²

- Normale : < 1,10 g/L (6,11mmol/L);
- Hyperglycémie modérée à jeun ou Intolérance au Glucose : > 1,10 et ≤ 1,26 g/L
 (6,11 à 7mmol/L), seuil d'augmentation du risque vasculaire ;
- Diabète si :
 - ≥ 1,26 g/L (7mmol/L) (à deux reprises), seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique
 - Ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) et signes cliniques d'hyperglycémie

Diagnostic du diabète également si :

- La glycémie dépasse 2g/L à tout moment de la journée (2 prélèvements)
- La glycémie dépasse 2g/L en présence d'une complication spécifique

1.4. Caractéristiques des différents types de diabète

Selon la pathogénèse de chaque type de diabète, une classification est possible. Toutefois, deux peuvent être placés comme majoritaires de par notamment leur prévalence dans la population : le diabète dit de type 1 (DT1) et le diabète dit de type 2 (DT2).

² (Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques 2011)

Selon leur étiologie et leur physiopathologie, les maladies diabétiques seront classées différemment.(Garnier et al. 2006) (Lubetzi et al. 2005)

Les classifications cliniques distinguent :

- Les diabètes de type 1, insulino-dépendants (DID), franchement insulinopéniques ;
- Les diabètes de type 2 où l'insulinopénie est moins marquée et s'accompagne souvent d'une insulinorésistance. Ils sont non-insulinodépendants (DNID) mais peuvent devenir insulino-requérants;
- Les diabètes secondaires à une cause connue.

La classification étiologique sépare quant à elle :

- Les diabètes avec ou par auto-immunité, essentiellement des DID, mais aussi quelques DNID
- Les diabètes sans-auto-immunité (la plupart des DNID et quelques DID).

Les causes variant d'une personne à l'autre, les réponses thérapeutiques seront tout aussi individuellement adaptées. Ces traitements seront développés par la suite.

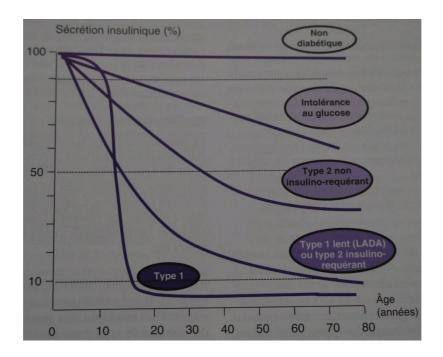


Figure 4 - Evolution schématique au cours du temps de l'insulinosécrétion relative. Pourcentage par rapport à l'insulinosécrétion normale dans les diabètes de type 1, dans les diabètes de type 1 lents (LADA), dans les diabètes de type 2 insulinorequérants, dans les diabètes de type 2 qui n'évoluent pas vers l'insulinorequérance, dans l'intolérance au glucose et chez les sujets non-diabétiques.(Monnier 2014)

1.4.1. Le diabète de type 1 (ou DT1) ³

Le diabète de type 1 ou DT1 résulte d'une insulinopénie c'est-à-dire d'un défaut de production d'insuline : carence absolue en insuline par destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas endocrine (plus de 90 % des cellules détruites).

Le DT1 est un diabète auto-immun. L'agression auto-immune découle d'une susceptibilité génétique. Les cellules sécrétrices (cellules bêta) des îlots de Langerhans au sein du pancréas sont peu à peu infiltrées par des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, puis détruites. On observe également une production par les lymphocytes B d'autoanticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. La destruction des cellules bêta s'étend sur plusieurs années. Au début ce phénomène reste asymptomatique et la glycémie à jeun est normale (prédiabète), mais l'on peut détecter la réaction auto-immune grâce à la positivité des tests immunologiques et la diminution de la sécrétion d'insuline. L'âge de diagnostic se décale vers des âges de plus en plus jeunes et la fréquence de la maladie avant l'âge de 5 ans a doublé en 15 ans.

Quand environ 80 à 90% des cellules insulinosécrétrices sont détruites, la maladie se manifeste sur le plan clinique. L'hyperglycémie aggrave à son tour la destruction des cellules (glucotoxicité), engendrant un cercle vicieux.

Plus rarement, il s'agit d'une forme à anticorps négatifs, dite « diabète de type 1 idiopathique non auto-immun. »

1.4.2. Le diabète de type 2 (ou DT2)⁴

A ses débuts, **le diabète de type 2 ou DT2** se manifeste par un excès d'adiposité abdominale voire d'obésité abdominale (c'est-à-dire périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme) à l'origine d'une insulinorésistance. Cette dernière s'illustre par une réduction de l'action de l'insuline sur les tissus cibles : plus faible utilisation du glucose par le muscle, accroissement de la production de glucose par le foie, libération d'acides gras libres par le tissu adipeux. Il n'y a pas de problèmes de synthèse d'insuline mais de réactivité des récepteurs à l'insuline : carence relative par insulinorésistance.

³ Bontemps et Fusi, « Le diabète de type 1. Le Moniteur Formation. »

⁴ (Belin et Bontemps 2014)

Les cellules bêta, pour compenser cette diminution d'action de l'insuline vont en augmenter la production. Il n'y aura donc pas de diabète au premier abord. Et ceci peut durer plusieurs années durant lesquelles l'obésité abdominale ira croissante, réclamant toujours plus d'insuline au pancréas. Jusqu'au jour où ce mécanisme de compensation deviendra insuffisant. La glycémie deviendra élevée, le patient sera alors diabétique avec d'abord des anomalies de l'insulinosécrétion puis, au fur et à mesure du temps, une aggravation de l'insulinopénie. L'intervalle de temps entre le début de la maladie et son diagnostic est de 4 à 7 ans en moyenne.

Voici un tableau récapitulatif des principales différences entre ces deux principaux types de diabète.

Tableau 1 - Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2. $^{5\ 6}$

	DT1	DT2
Fréquence relative	10 à 15 %	85 à 90 %
Antécédents familiaux	10 %	>50 %
Age de survenue	Souvent <30 ans	Souvent >40 ans
Mode de début	Brutal, rapide ou explosif	Progressif, lent, insidieux
Hyperglycémie au	Majeure >3g/L	Souvent <2g/L
diagnostic		
Poids	Normal ou maigre	Excessif, obésité ou
		surcharge adipeuse
		abdominale
Symptomatologie	bruyante	Pauvre ou absente
Réserve insulinique	non	oui
Cétose	spontanée	Non spontanée
Endocrinopathies auto-	oui	non
immunes associées		
Auto-anticorps	oui	Non
Groupes HLA	oui	Non
particuliers		
Complications	absente	Présente dans 50% des cas
dégénératives au		
moment du diagnostic		
Traitements	Régime alimentaire, insuline	Régime alimentaire,
		exercice physique, anti-
		hyperglycémiants oraux,
		analogues GLP1, insuline
Cause principale de	Insuffisance rénale	Maladie cardiovasculaire
mortalité		

 ⁵ (Buysschaert 2011)
 ⁶ (Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques 2011)

1.4.3. Le diabète insulino-requérant

Il arrive fréquemment que le DT2 devienne insulino-requérant (requérant de l'insuline). Le pancréas, fatigué de devoir fournir toujours plus d'insuline pour un même résultat, fini par en produire de moins en moins. L'insulino-requérance peut également devenir de plus en plus prononcée, voire irréversible, rendant les besoins en insuline au-deçà de ce dont est capable le pancréas.

1.4.4. Le diabète gestationnel

Il s'agit d'un diabète diagnostiqué pendant la grossesse, au moment du bilan prénatal le plus souvent et non suite à l'apparition de symptômes. Le pancréas de la mère n'est pas suffisamment performant pour subvenir aux besoins en insuline pendant la gestation. Il peut ne pas survenir à chaque grossesse et notamment pas obligatoirement dès la première mais il peut par contre s'installer et rester même après l'accouchement. Les symptômes sont identiques alors au diabétique de type 2. Il existe souvent des prédispositions génétiques.

Avant tout traitement, un régime hygiéno-diététique sera utilisé dans un premier temps. S'il est insuffisant, la femme enceinte devra utiliser l'insuline, seul traitement utilisable pendant la grossesse (CRAT).

Tableau 2 - Stratégie actuelle du dépistage du diabète gestationnel en France.⁷

	Femme présentant au moins un	
	des critères suivants: Age ≥ 35 ans,	
	IMC ≥ 25 kg/m2, ATCD de diabète	
	chez un apparenté au 1er degré,	
Qui dépister?	ATCD personnel de DG ou d'enfant	
	macrosome. Femme présentant	
	en cours de grossesse: des	
	biométries fœtales > 97ème	
	percentile, et/ou un hydramnios.	
Glycémie à jeun: Glycémie à jeu		
Comment dépister ≥ 1,26 g/L: très probable diabè		
au premier de type 2 méconnu. Glycémie		
trimestre?	jeun ≥ 0,92 g/L: diabète	
	gestationnel.	
	HGPO avec 75g de glucose ,	
Comment dépister	Diabète gestationnel si 1 valeur	
au troisième est supérieure ou égale aux		
trimestre?	suivants: T0: 0,92 g/L, à 1h: 1,80	
	g/L, à 2h:1,53 g/L	

1.4.5. Etats prédiabétiques ⁸

Ce sont des états en général asymptomatiques. Ils sont toutefois à considérer avec attention car ils peuvent conduire à des complications vasculaires. De plus, ils constituent des états annonciateurs d'un diabète car leur conversion en diabète patent est fréquente si des mesures préventives adéquates ne sont pas mises en œuvre chez ce type de sujets. Deux états peuvent être individualisés.

1.4.5.1. Intolérance glucidique (impaired glucose tolerance IGT)

L'intolérance glucidique/intolérance au glucose/intolérance aux hydrates de carbone est définie par l'épreuve d'HGPO. Ce sont des sujets qui ont une glycémie à jeun strictement inférieure à 1,26g/L (7mmol/L). A la deuxième heure d'une charge en glucose (75gr), la glycémie est supérieure ou égale à 1,40g/L mais reste strictement inférieure à 2g/L, ce qui reste insuffisant pour entraîner une glycosurie. Chez l'adulte, l'intolérance au glucose est souvent rencontrée chez des sujets en surcharge pondérale ou obèses et chez des sujets

⁷ (Monnier 2014)

^{8 (}Monnier 2014)

ayant des antécédents familiaux de diabète sucré. Les taux de conversion en diabète de type 2 sont de l'ordre de 10% par an. Ce taux peut être réduit de moitié par des mesures hygiéno-diététiques telles qu'une perte de poids ou une activité physique régulière.

1.4.5.2. Anomalie de la glycémie de jeûne (impaired fasting glycemia IFG)

C'est un état qui est caractérisé par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1g/L mais inférieure à 1,26g/L. Devant cet état, il peut être utile de pratiquer une épreuve d'HGPO pour préciser les anomalies glycémiques à la deuxième heure du test. Si le sujet ayant une anomalie de la glycémie à jeun a :

- Une glycémie < 1,40g/L à la deuxième heure de l'HGPO, il est normotolérant au glucose;
- Une glycémie ≥ 1,40g/L et < 2g/L, il est intolérant au glucose ;
- Une glycémie ≥ 2g/L, il a un diabète.

L'HGPO est donc un test important pour préciser l'importance des désordres glycémiques chez un sujet qui a une anomalie de la glycémie à jeun. De toute manière, ce dernier état est à considérer comme un état prédiabétique qui nécessite une prise en charge.

1.4.6. Diabètes dits « secondaires »⁹

Ils découlent en réalité d'une autre pathologie sous-jacente mais ont pour conséquence un état diabétique avec tous les symptômes qui l'accompagne. Ils seront d'origine pancréatique, hépato-pancréatique ou encore endocrinienne.

Chacun n'aura pas le même rapport à l'insuline. Certains seront décrits comme insulinodépendants, d'autres insulino-requérants ou encore résistants à l'insuline.

Un tableau récapitulatif ci-dessous permet d'avoir un aperçu des affections mises en cause ainsi que des principaux éléments du diagnostic permettant de conclure à un diabète secondaire.

⁹ (Lubetzi et al. 2005)

Tableau 3 - Tableau des causes connues de diabète secondaire ainsi que leurs éléments annonciateurs et diagnostics. 10

Diabètes	Affections	Signes d'orientation	Principaux éléments du diagnostic	Type de diabète	
	Pancréatectomie totale ou subtotale	Anamnèse		Insulino-dépendant	
Pancréatiques	Pancréatite chronique calcifiante: - éthylique - nutritionnelle (Asie, Afrique) - génétique Non-calcifiante: Mucoviscidose	Douleurs abdominales, diarrhées, dénutrition	Radiographie abdomen, Echographie, Tomodensitométrie, Stéatorrhée	Insulino-requérant	
	Cancer du pancréas exocrine	Amaigrissements, douleurs	Echographie, tomodensitométrie, CA 19-9	peu cétosique	
	Tumeur du pancréas endocrine - Glucagonomes - Stomatostatinomes	Eruption, lithiase vésiculaire, diarrhée	Hyperglucagonémie, Hypersomatostatinémie		
Hánata	Cirrhoses	Signes cliniques		- Souvent insulino- requérant	
Hépato- pancréatiques	Hémochromatose	Pigmentation, hépatomégalie, insuffisance gonadique	Hypersidérémie, Ferritinémie ス, Ponction-biopsie foie, Mutation du gène HFE		
	Acromégalie	Signes morphologiques	GH 🗷	Résistant à l'insuline	
	Hyperthyroïdie ¹	Signes cliniques	T4, TSH	Insulino-dépendant, instable	
	Phéochromocytome	Hypertension	Catécholamines ↗		
Endocriniens	Hyperaldostéronisme primaire	Hypertension, Hypokaliémie	Aldostérone ⊅, Rénine ↘	Modéré	
	Hypercorticisme	Signes cliniques	Cortisolémie ⊅, Cortisolurie⊅, Freinage	Variable	
	Corticothérapie	Anamnèse			
¹ L'association diabète-hyperthyroïdie est davantage celle de deux maladies auto-immunes q'une relation de cause à effet					

1.4.7. Diabète insipide¹¹

Cette affection caractérisée par une polydipsie (soif excessive) et une polyurie intenses (sécrétion d'urine en quantité abondante), sans modification de l'urine autre que sa faible densité est due à la carence de la sécrétion de l'hormone antidiurétique : vasopressine ou pitressine. Cette hormone s'accumule dans la posthypophyse et va réguler la réabsorption de l'eau au niveau du rein. Sans elle, le sujet peut éliminer jusqu'à 10L d'eau dans les urines.

Ce trouble du métabolisme de l'eau fait suite à une atteinte de la région diencéphalohypophysaire (tumeur, infection, traumatisme, etc.). L'administration d'un analogue de synthèse de la vasopressine le fait disparaître (diabète pitresso-sensible), comme par exemple la Desmopressine MINIRINMELT®.

¹⁰ (Lubetzi et al. 2005)d

¹¹ (Garnier et al. 2006)

1.5. Marqueurs de diagnostic du diabète¹²

1.5.1. Le glucose

En pratique clinique courante, les résultats des dosages veineux de glycémie réalisés sur plasma ou sur sang total ainsi que les dosages capillaires sont utilisés indifféremment. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il existe un risque d'erreur d'interprétation.

En effet, compte tenu de la différence de concentration en eau entre les hématies et le plasma, la concentration en glucose est plus élevée dans ce dernier que dans les globules rouges (on note une différence de 11%). A noter que cette différence dépend de l'hématocrite, atteignant 15% pour un hématocrite à 0,55 et seulement 8% pour un hématocrite à 0,30.

Du fait de l'importance du résultat pour poser le diagnostic de diabète, il est impératif de savoir si une glycémie a été établie au laboratoire sur plasma veineux ou sur lecteur de glycémie.

Seule la glycémie veineuse réalisée au laboratoire permet d'établir le diagnostic du diabète.

Le terme « lecteurs de glycémie » permet de définir les automates aptes à mesurer la glycémie capillaire grâce au sang prélevé au bout du doigt. Une goutte de sang, obtenue grâce à un autopiqueur, sera placée sur une bandelette réactive où le plasma diffusera jusqu'à une zone de réaction. La bandelette sera insérée dans le lecteur pour permettre la mesure de la glycémie.

La calibration de l'appareil se fait en intégrant une valeur moyenne de l'hématocrite et les résultats sont la plupart du temps corrigés par un coefficient permettant l'expression des résultats en « glycémie plasmatique » ou en « glycémie sur sang total ». Selon leur mode d'expression, les résultats seront donc comparables à ceux obtenus en laboratoire. Il est nécessaire de préciser cela au patient.

^{12 (}Beaudeux et Durand 2011a)

Tableau 4 - Méthodes de dosage de la glycémie. 13

	Sang	Principe		Résultat	Intérêt
Bandelettes réactives	Capillaire	Réaction enzymatique		Approximatif	Orientation, jamais de certitude
Dosages au		Pouvoir réducteur du glucose		Dose tous les oses, la créatinine, l'acide urique, certains médicaments. La glycémie vraie est majorée de 0,10 à 0,30 g/L.	Abandonné
	Orthotoluidine: formation de dérivés furfuraliques		Dose tous les oses.La glycémie vraie est majorée de 0,05 g/L à 0,10 g/L	Abandonné	
laboratoire	laboratoire Veineux		Hexokinase	Dose tous les oses réducteurs	
		Réactions enzymatiques	Glucose oxydase		Méthodes
		Glucose-6- Phosphate déshydrogéna se	Spécifique +++	- actuelles	

1.5.1.1. Glucose urinaire¹⁴

Physiologiquement, la présence de glucose dans les urines n'est pas possible compte tenu de la capacité maximale de réabsorption tubulaire qui est de 9,9 mmol/L. En cas d'hyperglycémie importante (> 1,80g/L : le seuil rénal de réabsorption du glucose est dépassé et l'excédent est alors excrété dans les urines).

Toutefois, le diagnostic du diabète ne peut se faire sur une glycosurie positive. La cause peut être autre. En effet, le rein peut être touché de manière permanente ou transitoire. De même, de faux positifs ont été observés suite à l'administration de certains médicaments. Nous citerons simplement la L-dopa, les salicylés, la vitamine C.

_

¹³ (Lubetzi et al. 2005)

¹⁴ (Le Craz et Bontemps 2014)

1.5.2. Insuline¹⁵

1.5.2.1. Présentation de l'insuline

Protéine de 51 acides aminés (5808 Da), composée d'une chaîne A (21 acides aminés) et d'une chaîne B (30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfures, l'insuline est synthétisée sous forme d'un précurseur, la pré-proinsuline qui est très rapidement convertie en proinsuline (86 acides aminés, 9390 Da). Constituée d'une seule chaîne formée de trois régions appelées A, B, C, la proinsuline, transportée dans l'appareil de Golgi, est alors clivée par deux endopeptidases aux jonctions AC et BC; une carboxypeptidase élimine ensuite les deux paires d'acides aminés situés aux deux points du clivage, générant alors le C-peptide (correspondant aux 31 acides aminés (3020 Da) reliant les régions A et B de la proinsuline) et l'insuline. Parallèlement à cette maturation, l'appareil de Golgi émet des vésicules qui évoluent en granules de sécrétion où subsistent des proinsulines, en faible proportion (2-6%) aux côtés de l'insuline et du C-peptide. La sécrétion d'insuline dans le compartiment vasculaire s'accompagne donc de la libération d'une quantité équimolaire de C-peptide et d'une faible quantité de proinsulines, ainsi que d'une autre protéine, l'amyline (ou Islet Amyloid Polypeptide).

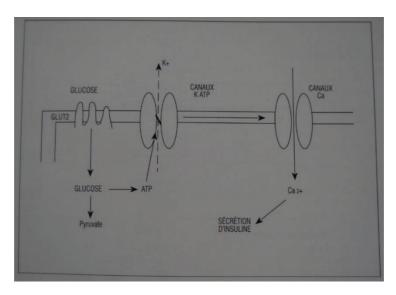


Figure 5 - Métabolisme du glucose et insulinosécrétion. 16

11

^{15 (}Monnier 2014)

^{16 (}Tourniaire 1994)

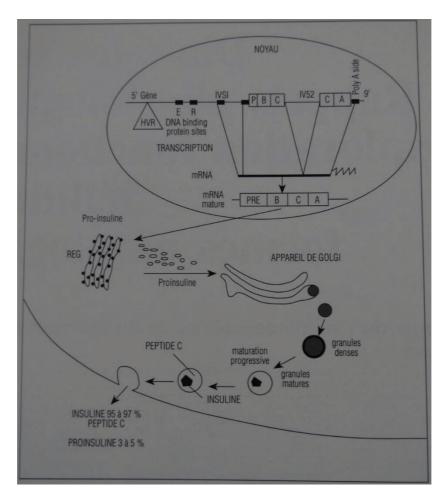


Figure 6 - Etapes de la biosynthèse de l'insuline. 17

L'insuline a une demi-vie plasmatique d'environ 4 minutes, le C-peptide de 20 à 30 minutes, les proinsulines d'environ 90 minutes.

Synthétisée et libérée en réponse à un apport en glucose, l'insuline manifeste son activité principalement sur le foie, les muscles et le tissu adipeux, mais affecte en réalité pratiquement tous les tissus de l'organisme de manière directe ou non. L'insuline augmente la captation du glucose par les tissus insulinosensibles, stimule la synthèse de glycogène hépatique et musculaire, inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse, favorise le stockage des triglycérides dans les adipocytes en augmentant leur synthèse et en inhibant la lipolyse.

Au niveau de la cellule bêta, la glycolyse intracytoplasmique et le cycle de Krebs mitochondrial produisent de l'ATP dont l'augmentation ferme le canal potassique ATP-

-

¹⁷ (Tourniaire 1994)

dépendant, ce qui entraîne une dépolarisation membranaire suivie d'une entrée de calcium à l'origine d'une libération d'insuline. Pour qu'une surproduction d'ATP ne bloque pas la sécrétion d'insuline, une protéine découple autant que de besoin l'expulsion du proton de la production d'ATP. La protéine découplante (UCP-2) est exprimée dans la membrane mitochondriale des cellules β du pancréas. Le fonctionnement inadéquat de cette UCP-2 est impliqué dans le mécanisme moléculaire du DT2, dans l'obésité et le syndrome métabolique.

L'insulinémie peut être dosée à jeun (à corriger avec le résultat de la glycémie pour éviter les erreurs comme citées dans les conditions préanalytiques), dosage couplé ou non avec un test dynamique

- o l'HyperGlycémie Provoquée per Os (HGPO)
- o l'HyperGlycémie Provoquée par voie Intra-Veineuse (HGPIV)

(Test dynamique perdant tout intérêt lorsque le sujet souffre d'un diabète patent avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/L soit 7 mmol/L).

L'hyperglycémie provoquée per os (ou hyperglycémie alimentaire) consiste en plusieurs dosages échelonnés du glucose dans le sang après l'ingestion de ce sucre. Chez le diabétique, l'élévation de la glycémie est plus forte et plus durable que chez le sujet normal (glycémie supérieure à 2g/L, deux heures après l'ingestion de 75g de glucose). 18

Pour l'HGPIV, il convient de procéder de la manière suivante : injection intraveineuse de glucose (0,3gr de glucose/kg de poids) avec mesure de l'insulinémie pendant 60 à 120 minutes en effectuant de nombreux prélèvements dans les dix premières minutes pour repérer le pic précoce de sécrétion.

Chez un sujet normal, la sécrétion d'insuline correspond au profil indiqué sur le schéma ci-contre.

¹⁸ (Garnier et al. 2006)

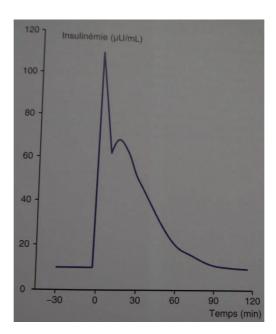


Figure 7 - Réponse insulinique chez le sujet non diabétique au cours d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse. 19

Il faut souligner toutefois que cette épreuve est difficile à mettre en place chez le diabétique. Elle serait théoriquement intéressante dans le diabète de type 2 pour savoir si le sujet est en hyper ou en hypo-insulinisme.

1.5.2.2. Interprétation des résultats

Valeurs usuelles

La réponse insulinique globale (évaluée par le dosage de l'insulinémie au cours du temps) est la résultante de la sécrétion élémentaire de chaque cellule bêta des îlots de Langerhans.

Il est à rappeler que l'insuline est soumise à des rythmes circadiens complexes :

- l'un bref et de faible amplitude (1 à 3 mUI/L) et d'une périodicité de quelques minutes, qui correspond à la libération de l'insuline déjà présente dans la cellule bêta,
- l'autre d'amplitude plus élevée et d'une période d'une à trois heures. Cette deuxième phase correspond à la sécrétion d'insuline sous l'influence de l'agent stimulant, le glucose en général.

_

¹⁹ (Monnier 2014)

L'insulinémie dépend de l'âge et du sexe : les femmes ont une insulinémie plus élevée et surtout lorsqu'elles sont adolescentes ou jeunes adultes.

Chez les enfants, les valeurs usuelles d'insulinémie sont plus basses que chez les adultes.

Le tableau suivant donne, à titre indicatif du fait d'une grande variabilité des résultats selon la méthode utilisée, les valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez un sujet adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO.

Tableau 5 - Valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez l'adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO.

	Dosage spécifique	Dosage non-spécifique
A jeun	≤ 11	≤ 20 − 26
T 30min	13 – 110	20 – 200
T 120min	4 – 50	10 - 100

1.5.3. Le C-peptide ²⁰

Le peptide C ou peptide de connexion relie normalement les chaînes A et B de l'insuline. L'ensemble insuline plus peptide C constitue la pro-insuline. Avant sa libération hors de la cellule bêta, la pro-insuline est clivée, donnant naissance à l'insuline et au peptide C qui sont ainsi libérés de manière équimoléculaire dans le système porte. Une molécule de peptide C est libérée pour chaque molécule d'insuline sécrétée. Le dosage du peptide Ca donc été proposé pour quantifier l'insulinosécrétion. Il peut être réalisé sur les urines de 24h, mais la méthode est peu précise.

C'est pour cette raison que l'on préfère le dosage du peptide C dans le plasma avant et après stimulation par le glucagon. Ce test qui porte le nom de test au glucagon-peptide C est largement utilisé mais il donne souvent de faux négatifs : réponse faible alors que la sécrétion insulinique est normale ou correcte. En théorie, chez un sujet normal, le taux plasmatique de peptide C doit être multiplié par 3 lorsque le dosage est effectué 6 minutes après une injection de 1 mg de glucagon.

-

²⁰ (Monnier 2014)

Le test au glucagon-peptide C est soumis aux mêmes remarques que les autres tests utilisés pour la quantification de l'insulinosécrétion endogène. Il est peu fiable et inutile pour la pratique médicale courante.

1.5.3.1. Interprétation des résultats

Sécrété de manière simultanée avec l'insuline, le C-peptide serait donc à l'image de l'insulinosécrétion du sujet. Cette mesure est entre autres utilisée pour quantifier la sécrétion résiduelle chez un DT1 traité par insuline.

Par contre, en cas d'insuffisance rénale, le dosage du C-peptide est difficile à exploiter. S'il y a une insuffisance rénale complète (inférieur à 30mL/min/1,73m²), la valeur de la concentration en C-peptide est multipliée par 6.

Comme pour l'insuline, le taux de C-peptide varie avec l'âge : il augmente avec ce dernier.

o C-peptide plasmatique

A jeun, il varie de 0,2-0,45 à 1,10-1,60 nmol/L selon les techniques de dosage (sachant qu'1 nmol/L = 3,02 ng/mL)

C-peptide urinaire

Il varie de 8 à 40 nmol/24h. Les taux sont très variables d'un jour à l'autre chez une même personne, ce qui en limite son utilisation potentielle.

1.5.3.2. Utilités du dosage

La détermination du C-peptide n'est pas une indication pour le diagnostic du diabète.

Chez le DT1:

Le dosage du C-peptide plasmatique, au cours le plus souvent d'un test au glucagon permet de quantifier la sécrétion résiduelle du pancréas, lorsque le sujet est traité par insuline. Chez le DT1, si la valeur du C-peptide plasmatique est \geq 0,2 nmol/L, on pourra dire que ce patient présente un risque de complications chroniques moins élevé que celui dont la valeur est \leq 2 nmol/L.

Le C-peptide est décrit comme le marqueur le plus fiable de l'efficacité des traitements visant à épargner les cellules β du pancréas endocrine chez le DT1.

Chez le transplanté pancréatique :

Après la transplantation, le dosage du C-peptide permet de conclure au bénéfice réel de la transplantation même après reprise de l'insulinothérapie.

Chez le DT2:

Si le sujet est de poids normal et qu'il présente une augmentation en C-peptide < 0,45 nmol/L alors qu'il est sous glucagon, un échec des antidiabétiques oraux peut être établi.

1.5.4. Corps cétoniques

Ce terme regroupe 3 éléments :

- L'acétoacétate (AcAc)
- Le 3-βhydroxybutyrate (3HB)
- L'acétone

Si la glycémie est haute ou que l'insuline est absente, l'acétylCoA cellulaire va s'accumuler à cause de l'augmentation de la βoxydation des acides gras. L'AcAc est alors produit qui subira une réduction au sein des mitochondries hépatiques en 3HB. L'acétone, lui, découle de la décarboxylation spontanée de l'AcAc.

L'AcAc et le 3HB diffusent dans le sang et les urines, l'acétone lui est éliminé par les poumons (d'où l'haleine dit cétonique chez le patient diabétique avec une acidocétose sévère).

La cétogenèse va en augmentant, de manière physiologique, au cours du jeun. Le rapport 3HB/AcAc est de 1 chez un individu normal mais est ≥ 3 en cas de diabète avec acidocétose.

Une recherche négative de corps cétoniques dans les urines a une valeur prédictive négative élevée d'exclusion d'acidocétose chez les diabétiques symptomatiques.

L'American Diabetes Association en 2004 a déclaré la détection des corps cétoniques comme élément important du suivi du diabète de type 1, de la grossesse chez une femme diabétique et du diabète gestationnel. Il préconise un dosage systématique en cas d'affections aigües, de situations de stress, de glycémies élevées de manière constante,

pendant la grossesse, et en cas de symptômes d'acidocétose (douleurs abdominales, vomissements ou nausées).

Pour l'HAS, les corps cétoniques sont à surveiller chez tout patient diabétique insulinotraité suggérant même une autosurveillance systématique dans certains cas :

- Patients diabétiques de type 1 porteurs d'une pompe à insuline
- Femmes enceintes
- Enfants diabétiques de type 1

Le dosage des corps cétoniques permettra de mieux distinguer chez le DT1 une simple hyperglycémie d'une décompensation métabolique.

L'intérêt de la détermination des corps cétoniques dans d'autres formes de diabète (gestationnel, de type 2...) reste à préciser.

1.6. Marqueurs de l'auto-immunité des diabètes : les autoanticorps

1.6.1. Présentation des autoanticorps

Le DT1 résulte dans plus de 95% des cas, d'une destruction des cellules β des îlots de Langerhans, d'origine auto-immune.

Lors de la phase préclinique, apparaissent dans le sang circulant un ou plusieurs autoanticorps dirigés contre des éléments cellulaires variés de ces îlots.

Tableau 6 - Anticorps anticellules d'îlots.²¹

ICA	Islet Cell Antibody	Anticorps anticellules d'îlots	
IAA	Insulin Auto- Antibody	Anticorps anti-insuline	
IA2	IA2 Auto-Antibody	Autoanticorps antityrosine phosphatase	
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase	Anticorps antidécarboxylase de l'acide glutamique	

-

²¹ (Monnier 2014)

1.6.2. Concernant le DT1:

Aucune thérapeutique à ce jour ne permet réellement de retarder ou de prévenir la phase clinique de cette forme de diabète, en conséquence, la dépister ne relève pas d'une priorité pour le moment.

Si un dépistage systématique, basé sur la détermination des auto-anticorps, ne peut être envisagé actuellement, en revanche, un dépistage chez les personnes apparentées à un DT1 peut être proposé, à l'aide du dosage de plusieurs de ces auto-anticorps. Des études tentent d'établir la meilleure combinaison possible des différents anticorps selon l'âge et le sexe, en vue d'obtenir une prédiction optimale.

Il est à noter que 85 à 90 % des nouveaux cas de DT1 apparaissent dans des familles dépourvues d'antécédents, ce qui restreint l'intérêt en terme quantitatif du dépistage.

Aucun de ces marqueurs pris isolément, n'a une sensibilité ni une spécificité suffisante pour prédire la maladie.

Chez les nouveau-nés, la présence de ces autoanticorps peut être d'origine maternelle.

1.6.3. Concernant le DT2 :

Chez une personne atteinte de DT2, la présence de certains autoanticorps laisse à soupçonner une forme particulière de diabète de type 1 (ex : LADA ou Latent Auto-immune Diabetes in Adults). Ceci laisse à présager un risque de devoir introduire plus rapidement une insulinothérapie.

Ainsi, le risque associé à la présence d'anti-GAD de devenir insulino-requérant dans les 2 à 3 années à venir est de 37%.

1.7. Place de l'hérédité

Si pour le DT1 des marqueurs de prédisposition ont bien été identifiés, ce n'est pas le cas pour le DT2.

L'analyse pangénomique, notamment, a identifié de nombreux gènes et loci (PPARG, KCNJ11, TCF7L2, HHEX/IDE, EXT2, SLC30A8, CAPN10...) dont certains allèles sont associés à une augmentation du risque de développement d'un DT2. Toutefois, pour chacun de ces

gènes, le risque relatif est faible et ne permet pas son utilisation comme marqueur prédictif individuel.

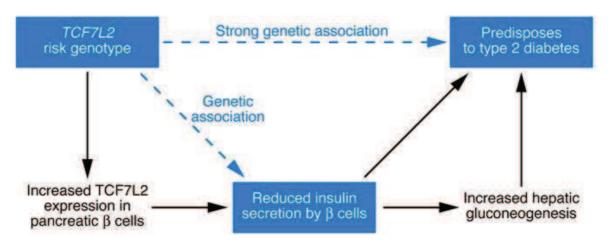


Figure 8 - Diagramme proposant les liens physiopathologiques expliquant comment le génotype à risque du TCF7L2 prédispose au diabète de type 2. Le génotype à risque résulte en une surexpression du TCF7L2 dans les cellules β pancréatiques, qui à terme amène à une réduction de la sécrétion d'insuline. Réduire la sécrétion d'insuline amène à une prédisposition au diabète de type 2 de manière directe et indirecte par augmentation de la production hépatique du glucose. ²² ²³

1.8. Marqueurs de suivi du diabète

1.8.1. HbA_{1c} ²⁴

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) correspond à la fixation irréversible du glucose sur l'hémoglobine des hématies. Son taux exprimé en pourcentage d'hémoglobine totale (N : comprise entre 4 et 6) est proportionnel à la concentration en glucose et reflète la glycémie pendant toute la durée de vie des globules rouges, c'est-à-dire 3 mois. Son dosage est réalisé lors de la découverte d'un diabète puis tous les 3 mois pour suivre l'évolution de la pathologie. Pour une meilleure reproductibilité, il est préférable de conseiller au patient de toujours se rendre dans le même laboratoire.

²² (Hattersley 2007)

²³ (Lyssenko et al. 2007)

²⁴ (Le Craz et Bontemps 2014)

Tableau 7 - Relation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne.²⁵

	Glycémie plasmatique par bandelette			
HBA1C%	g/L mmol/L			
4	0,65	3,5		
5	1	5,5		
6	1,35	7,5		
7	1,7	9,5		
8	2,05	1,15		
9	2,4	1,35		
10	2,75	1,55		
11	3,1	1,75		
12	3,45	1,95		

1.8.2. Fructosamines

Il s'agit d'une alternative au dosage de l'HbA_{1C}, dans certains cas définis.

Même si aucune valeur seuil n'a été clairement déterminée puisqu'il n'existe aucune étude clinique épidémiologique le prenant en compte, on sait par expérience qu'1 point d' HbA_{1C} équivaut à 40μ mol/L de fructosamine.

La glycation des protéines a lieu avec l'hémoglobine mais aussi avec toutes les autres protéines du plasma. Le terme fructosamine dérive du produit de condensation qui est dosé et permet de mesurer les protéines glyquées autre que l'hémoglobine.

Alors que l'HbA_{1C} reflète l'équilibre glycémique moyen des 6 dernières semaines, les fructosamines sont un marqueur à plus court terme, notamment surtout à cause de la durée de vie plus courte de l'albumine (15 à 20 jours).

L'intervalle de référence pour un sujet non-diabétique, avec la méthode colorimétrique est de 200 à 280 μ mol/L.

Il faut savoir que la concentration en protéines peut interférer avec le résultat, sauf si les protéines totales sauf > à 65g/L et l'albumine > 40 g/L.

Attention, justement il faut savoir que lors de la grossesse, on peut remarquer une baisse normale des fructosamines liée au fait que les volumes liquidiens chez la femme enceinte

-

²⁵ (Beaudeux et Durand 2011b)

sont modifiés. Dès lors que le résultat est exprimé en fonction de la concentration en protéines, il n'y a plus de modification du résultat. L'intervalle de référence devient alors de 2,8 à 3,9 μ mol/L.

1.8.3. Microalbuminurie

Microalbuminurie = excrétion urinaire d'albumine comprise entre 20 et 200 μ g/min = 30 à 300 μ g/24h, qui apparaissent lorsque le filtre glomérulaire rénal s'altère.

Il est reconnu qu'un taux d'albumine urinaire > 20 mg/L est pathologique.

Au-delà de 300mg/24h, on parle d'albuminurie ou de protéinurie.

Depuis 1981 avec une publication de Viberti, la présence d'albumine dans les urines à des taux indétectables par bandelette ou par méthodes colorimétriques usuelles est de manière certaine connu comme marqueur de l'évolution de la néphropathie diabétique mais aussi du risque cardio-vasculaire. Cette mesure a donc une valeur prédictive de la survenue de lésions microangiopathiques, le seuil critique de complications rénales étant fixé à 50mg/24h.

Ce dosage devient donc indispensable à toute prise en charge de patients diabétiques, d'autant que, si ce dépistage est réalisé assez tôt, le traitement de l'atteinte rénale est efficace. Il s'inscrit dans le bilan biologique rénal annuel (créatininémie à jeun, calcul de la clairance de la créatinine, microalbuminurie), lequel s'accompagne d'un bilan lipidique.

30 à 40 % des personnes diabétiques souffrent de néphropathie et la microalbuminurie en est le signe le plus précoce.

Il est important de noter que l'excrétion d'albumine dans les urines suit un rythme circadien et des variations sont attendues en fonction notamment de l'exercice physique, de l'alimentation et de la posture.

Il est conseillé de travailler sur les urines de la première miction du matin avec recueil en milieu de jet. La microalbuminurie est stable 7h à température ambiante.

Il est à noter aussi que l'on ne passe pas d'un stade « normal » à un stade « microalbuminurie » d'un coup mais qu'il s'agit d'une évolution, avec altération plus ou moins lente, de l'état rénal et de la capacité de filtration glomérulaire de l'albumine.

D'ailleurs, même si les chiffres du dosage sont bons, une augmentation est le reflet d'un risque de morbi-mortalité accru.

1.9. Avenir des principaux marqueurs biologiques ²⁶

La définition actuelle du diabète sucré est basée sur la mesure de la glycémie à jeun, de la glycémie à la deuxième heure d'une HGPO et de l' HbA_{1c} .

Le débat n'est toutefois pas clos entre ceux qui prônent l'HbA_{1c} et ceux qui la réfutent.

Les tenants de l' HbA_{1c} ont fondé leur démarche sur plusieurs arguments. L' HbA_{1c} est actuellement devenue un dosage fiable dont les variabilités interindividuelles et intra-individuelles sont plus faibles que celles de la glycémie à jeun.

L'HbA_{1c} intègre une période de 3 mois alors que la glycémie à jeun n'est que le reflet de l'instant où est réalisée la mesure.

La glycémie à jeun peut être modifiée par des paramètres liés au sujet lui-même : état de stress au moment du prélèvement, jeûne de plus de 8heures non respecté. La glycémie peut également varier en fonction de la conservation de l'échantillon après le prélèvement. En effet, le glucose se dégrade dans le tube de prélèvement par phénomène de glycolyse. Même lorsque toutes les précautions sont prises, cette glycolyse peut être présente et fausser les résultats. L'HbA_{1c} échappe aux réserves que nous venons de faire. Par ailleurs, les résultats des études épidémiologiques montrent que le risque de rétinopathie, même modéré, est virtuellement absent lorsque l'HbA_{1c} reste en dessous de 6,5%. Ces arguments semblent donc convaincants pour intégrer l'HbA_{1c} dans la définition du diabète sucré.

Toutefois, de nombreux problèmes sont soulevés par cette intégration :

 L'HbA_{1c} ne peut être mesurée de manière fiable et standardisée que dans certains pays;

²⁶ (Monnier 2014)

- Le coût du dosage de l'HbA_{1c} est plus élevé que celui de la glycémie ;
- Le dosage de l'HbA_{1c} n'est pas fiable pour estimer l'équilibre glycémique dans certaines conditions : anémies et hémoglobinopathies ;
- Le dosage de l'HbA_{1c} risque de changer le nombre de sujets diabétiques. Certains sujets considérés comme non diabétiques avec la définition glycémique risquent d'être catalogués comme diabétiques avec la nouvelle définition. A l'inverse, d'autres patients considérés comme diabétiques risquent de ne plus l'être;

Ceci nous amène à conclure que l' HbA_{1c} ne doit pas être le seul critère diagnostic comme certains l'avaient suggéré au départ. La mesure de la glycémie à jeun garde toute sa valeur et le diagnostic de diabète doit reposer sur la mesure de ces deux paramètres.

Tableau 8 - Place des examens complémentaires dans le dépistage, le diagnostic et le suivi du diabète.²⁷

	Examens	Dépistage	Diagnostic	Suivi	
	Glycémies capillaires par bandelette	+	en urgence +++; hors urgence +/- si faiblement augmentée	+++	
	Glycémie à jeun au laboratoire	+++	+++ +++		
Glycémie	Glycémie post prandiale au laboratoire	±	++	+++	
	HGPO	Recherche en épidémiolo gie +; en PMC 0	0	0	
Glycosurie	Instantanée	+	+	+	
diycosune	Des 24h	0	0	++	
Hb1AC		0	0	+++	
	Fructosamine	0	0	±	
Peptide C, insulinémie, HLA, ICA en PMC		0	0	0	
HGPO= Hyperglycémie provoquée orale; ICA= anticorps anti-îlots; PMC= Pratique médicale courante					

1.10. Epidémiologie ²⁸ ²⁹

Depuis 2001, L'institut de veille sanitaire (InVS) déploie un programme de surveillance épidémiologique du diabète, permettant ainsi d'obtenir des informations concernant la fréquence, la gravité et l'évolution du diabète. Plusieurs études et données nationales forgent ce programme dont notamment l'étude Entred 2001-2003 ainsi que l'étude Entred

²⁷ (Luton et al. 1999)

²⁸ (Mandereau-Bruno et al. 2014)

²⁹ (Grimaldi 2013)

2007-2010. Un comité scientifique se réunit tous les ans pour discuter de toutes ces données. Toutes les données rapportées dans les parties suivantes proviennent de leurs publications disponibles en ligne sur leur site internet *invs.sante.fr*.

1.10.1. Prévalence/incidence/mortalité liée au diabète

Patients diagnostiqués et traités par médicaments

Plus de 4,6% de la population traité par médicaments pour le diabète en 2011 soit plus de 3 millions de personnes.

Le pic de prévalence se situe entre 75 et 79 ans avec 20% d'hommes et 14% de femmes dans cette tranche d'âge en 2009.

Une prévalence du diabète :

- augmentant lorsque le niveau socio-économique est défavorisé. De même, certaines catégories socio-professionnelles semblent davantage concernées.
- Plus élevée chez les hommes que chez les femmes sauf dans les départements d'outre-mer.

Une augmentation continue de la prévalence a été observé de 2000 à 2011 estimée à +5,4% par an. Cette augmentation s'explique par le vieillissement de la population, l'augmentation de l'espérance de vie des personnes diabétiques mais aussi par l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

o Patients non-diagnostiqués

A l'aide d'une glycémie unique veineuse à jeun, l'Etude nationale nutrition santé (ENNS) a démontré que, chez les 18-74 ans, 20% des personnes diabétiques ne seraient pas diagnostiqués soit 1 diabétique sur 5 en 2006.

Figure 9 - Evolution de la prévalence du diabète.

Référence: Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau R, et al. Diabète traité en France: quelles évolutions entre 2000 et 2009? Bull Epidémiol Hebd. 2010;42-43;425-431. http://opac.invs.sante.fr/index.php?tvl=notice_display&id=506
Référence: Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;30-31):493-9. http://www.invs.sante.fr/peh/2014/30-31/2014_30-31_1.html

Extrapolation tous régimes ^a

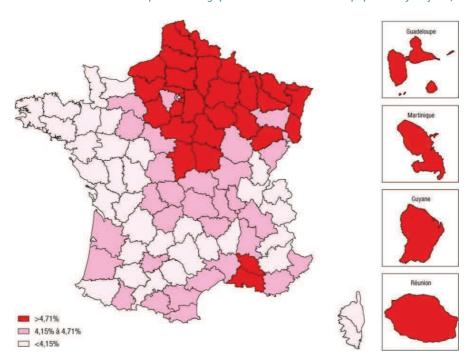


Figure 10 - Prévalence du diabète traité pharmacologiquement standardisé sur la population française, en 2012, France.

1.10.2. Prise en charge évaluée

La prise en charge thérapeutique et médicale des personnes diabétiques est principalement évaluée dans les études ENTRED réalisée en 2001 et 2007.

Malgré des sommes croissantes consacrées par l'Assurance maladie aux patients diabétiques (12,5 milliards d'euros en 2007 et plus de 15 en 2013), les résultats sont décevants.

Le contrôle glycémique (HbA1c ≥ 7 mmol/L) reste insuffisant pour 41% des personnes atteintes de diabète de type 2, ce qui les expose au risque de complications sur les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux. Un tiers des patients diabétiques sont hospitalisés chaque année.

Les médecins généralistes suivent seuls, sans recours au diabétologue, 87% de ces patients. Ils sont donc les acteurs essentiels des progrès réalisés et de ceux restant à faire, en tant que coordinateurs du parcours de soins, entre paramédicaux et spécialistes du diabète.

2. Complications possibles

Selon, l'InVS, les complications du diabète sont fréquentes puisque tous les ans, on compte :

- plus de 9000 personnes amputées,
- plus de 12000 personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde,
- près de 3000 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale.

2.1. Complications aigües ³⁰ ³¹

Les complications aigues résultent d'un déséquilibre entre besoins et apports en insuline. Un facteur déclenchant doit être recherché de manière systématique.

2.1.1. Hypoglycémie

Chez le patient non-insulino-dépendant, il s'agit d'une complication iatrogène. Elle peut être due à un traitement par sulfamide hypoglycémiant (rechercher alors un surdosage ou bien un défaut d'élimination notamment par insuffisance rénale) ou encore à la coingestion de fortes doses d'alcool.

Les causes retrouvées d'hypoglycémies chez le diabétique insulinotraité sont :

- Un repas ou une collation insuffisamment riche en glucides ;
- Un exercice physique intempestif, intense (ou prolongé) non compensé par une prise glucidique;

7

^{30 (}Fischer-Ghanassia Patricia 2011)

^{31 (}Luton et al. 1999)

- L'injection, par mauvaise adaptation du traitement, d'une trop forte dose d'une insuline ou une erreur de type d'insuline ;
- Une peau scléreuse (lipodystrophies hypertrophiques visibles ou seulement senties à la palpation) qui est une grande cause d'instabilité du diabète et d'hypoglycémies à répétition.

Les symptômes de l'hypoglycémie légère sont liés à la neuroglycopénie (fatigue, vue trouble, lenteur à l'idéation, parole lente et confuse) et à la riposte neurovégétative et hormonale (pâleur, sueurs, tremblements, faim, tachycardie).

L'hypoglycémie est plus sévère quand, en l'absence de réaction adaptée de la part du patient, elle se manifeste sous forme de troubles de type psychiatrique, pseudo-ébrieux (il s'agit d'une hypoglycémie moyennement sévère).

L'hypoglycémie est jugée profonde quand survient un coma avec ou sans sueurs profuses, avec ou sans convulsions localisées ou généralisées, instable épilepsie métabolique. L'hypoglycémie profonde survient au moins une fois par an chez 5 à 20% des diabétiques insulinotraités de façon intensive.

Dans 3 à 20% des cas, l'hypoglycémie n'est apparemment pas précédée de symptômes prémonitoires reconnus du patient et lui permettant d'avaler du sucre. De telles hypoglycémies se manifestent alors par l'installation brutale d'un coma (il s'agit d'hypoglycémie dites « non-ressenties »). Ces types d'hypoglycémies (mal perçues et/ou graves) sont plus fréquents chez les sujets traités de façon intensive ou porteurs d'une neuropathie végétative après 20 ans ou plus d'évolution de leur maladie.

2.1.2. La céto-acidose diabétique

Cétoacidose et hyperosmolarité sont souvent associées. Dans tous les cas, le mécanisme principal initial fait intervenir un déficit en insuline. La stimulation démesurée de la cétogenèse crée la cétoacidose, l'hyperglycémie crée l'hyperosmolarité. Suivant la dominance de l'une ou de l'autre des conséquences, on décrit des tableaux de la cétoacidose diabétique ou du coma hyperosmolaire.

Par opposition à la cétose simple initiale, on définit la cétoacidose comme une cétose accompagnée d'un pH sanguin inférieur à 7,25 et des bicarbonates plasmatiques inférieurs à 15mEq/L, nécessitant une hospitalisation. L'incidence actuelle de la cétoacidose est de 2 à 4%/année/patient, ce chiffre ayant tendance à diminuer et à être très rare chez les sujets correctement informés. Le pronostic de cet accident métabolique reste sérieux puisque le taux de mortalité se situe autour de 4%.

D'ordinaire retrouvée chez le diabétique de type 1, elle peut être observée dans le cas d'un DT2 de longue évolution, la glucotoxicité ayant finalement causé la dysfonction de plus de 90% des cellules β du pancréas endocrine. Exceptionnellement révélatrice du DT2, elle est toutefois le témoin d'une insulino-requérance indiquant une nécessité de passage au traitement par insuline.

Tableau 9 - Signes cliniques et biologiques de l'acidocétose compensée.32

Signes cliniques	Signes biologiques		
Syndrome polyuro-polydipsique,	Au lit du malade: Glycosurie +++,		
anorexie, nausées, asthénie,	Cétonurie+++, Glycémie au doigt > 3 g/L,		
amaigrissement récent, odeur	Cétonémie++ <u>Au Labo:</u> Glycémie > 3 g/L, pH		
acétonique de l'haleine	7,30-7,40, CO ₃ H ^{-15-25 mM/L}		
Le pH reste normal ou peu abaissé car la chute des bicarbonates s'accompagne			
d'une baisse concomitante de CO_2 : pH= pK + log $[CO_3HNa/CO_3H_2(CO_2 + H_2O)]$			

2.1.3. Coma hyperosmolaire du diabétique

Dans sa forme pure, ce coma est dix fois moins fréquent que la cétoacidose diabétique et de bien plus mauvais pronostic, compte tenu du type de patients concernés. En règle générale, il s'agit d'une personne âgée, peu autonome, dont la sensation de soif est affectée et dont le traitement est d'efficacité insatisfaisante. Il survient surtout chez des diabétiques non-insulinodépendants méconnus.

Il est défini par une hyperglycémie supérieure à 33 mmol/L (>6g/L), une osmolarité plasmatique supérieure à 350 mmol/L avec un pH supérieur à 7,2.

De survenue non-brutale, cette complication, qui peut s'avérer mortelle dans 50% des cas du fait du terrain fragile du patient, doit être prévenue. Il ne faut pas oublier que pour

-

³² (Lubetzi et al. 2005)

chaque cas, il existe souvent un facteur déclenchant (la prescription de médicaments hyperglycémiants ou une infection par exemple) qu'il faut pouvoir identifier pour éviter une éventuelle récidive.

Le tableau clinique installé très progressivement, généralement sur plusieurs jours voire semaines, est celui d'une grande déshydratation intracellulaire avec troubles profonds de la conscience, souvent hyperthermie, d'abord à diurèse conservée, puis avec oligo-anurie par insuffisance rénale fonctionnelle et hypotension.

2.1.4. Acidose lactique

Elle n'est pas spécifique au diabète. On l'a définit par des taux plasmatiques de lactates supérieurs à 7 mmol/L et un pH artériel inférieur à 7,25. Le bilan hydroélectrique révèle un très profond trou anionique (différence entre la somme des cations sodium, potassium et celle des anions chlores, bicarbonates et protéines).

Il s'agit d'une complication iatrogène gravissime, souvent au pronostic désastreux. Elle est devenue très rare grâce au meilleur maniement des biguanides.

Les biguanides en excès, généralement du fait d'une mauvaise élimination liée à une insuffisance rénale et/ou hépatique (cette dernière n'étant en cause qu'avec la phenformine retirée du marché en France), bloquent la néoglucogenèse, ce qui entraîne une accumulation de lactates. La phase prodromique est souvent limitée à une altération de l'état général, une fatigue et des crampes musculaires, notamment abdominales et thoraciques. Le tableau établi est celui d'une acidose métabolique gravissime avec collapsus et anurie.

Il est raisonnable de ne pas prescrire de biguanides en cas d'atteinte hépatique, même potentielle (alcoolisme), mais surtout rénale, même potentielle. Il faut aussi penser aux cadres plus exceptionnels mais bien connus et précis comme par exemple l'injection de produits de contraste iodés lors d'exploration radiologiques. Seule la prévention peut ici éviter tout risque : arrêt des biguanides la veille de l'examen et reprise 2 jours après. Et enfin, il s'agira aussi de se méfier de l'association des biguanides avec d'autres drogues potentiellement néphrotoxiques.

2.2. Complications chroniques

Le pronostic de la maladie dépendra des complications, elles-mêmes dépendantes de l'équilibre glycémique, lipidique et tensionnel.

Ces complications découlent principalement :

- De l'atteinte des grosses et des moyennes artères ; athérosclérose (ou macroangiopathies)
- ou des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules dont la basale est épaissie (ou microangiopathies)
- du développement d'infections faisant suite à une baisse de l'immunité. Les infections sont alors plus fréquentes, plus longues, plus graves et plus difficiles à traiter.

Ces complications sont bien liées de manière prédominante aux anomalies métaboliques du diabète, même si cette condition nécessaire, mais insuffisante, pour que les complications apparaissent doit sans doute être associée à des facteurs génétiques ou environnementaux qui expliquent la variabilité dans l'expression des complications.

2.2.1. Glucotoxicité et Lipotoxicité

L'insulinopénie et l'insulinorésistance empirent avec le temps et selon l'équilibre glycémique. On parlera de glucotoxicité et de lipotoxicité.³³

- Glucotoxicité puisque l'hyperglycémie a notamment pour effet d'élever le seuil du
 « glucose sensor » des cellules bêta donc d'aggraver le déficit de
 l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulinorésistance.
- Et lipotoxicité car la non-freination de la lipolyse des adipocytes en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance est responsable d'une augmentation des acides gras libres. Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil sensor » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion. Elle augmente également l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.

³³ (Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques 2011)

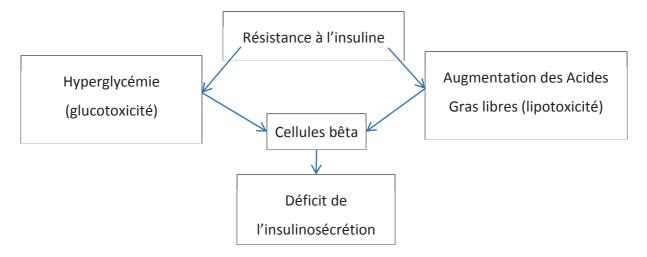


Figure 11 - Déclin aggravé de la fonction des cellules bêta lorsque le diabète est mal contrôlé. 34

2.2.2. Macroangiopathies/Macro-vasculaires³⁵

La macroangiopathie touche les artères coronaires (risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et autres coronaropathies), cérébrales (risque d'AVC ou Accident Vasculaire Cérébral) et les artères des membres inférieurs (risque d'AOMI ou Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs), et ce de manière plus fréquente, plus précocement et de manière plus grave chez le patient diabétique.

Ici, le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer ces macroangiopathies est l'athérosclérose. Il s'agit d'une variété de sclérose artérielle caractérisée par l'accumulation de lipides dans la tunique interne du vaisseau (athérome). Elle atteint surtout les grosses et les moyennes artères (aorte, artères coronaires et cérébrales, artères des membres) dont elle peut provoquer l'oblitération. L'athérosclérose est actuellement considérée comme une maladie inflammatoire chronique, secondaire à l'action sur l'intima du LDL-cholestérol.

La macroangiopathie est responsable de 15 à 20% des admissions pour insuffisance coronarienne en unités de soins intensifs, et elle est la principale cause de mort chez les patients diabétiques, surtout chez les diabétiques non-insulinodépendants.

³⁴ (Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques 2011)

³⁵ (Belin et Bontemps 2014)

2.2.3. Microangiopathies/Micro-vasculaires³⁶

On désigne sous le terme de microangiopathie, les complications spécifiques du diabète qui atteignent les petits vaisseaux capillaires de l'ensemble de l'organisme, mais dont l'expression est surtout importante au niveau des yeux et des reins. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale et la première cause de cécité en Europe.

2.2.4. Néphropathie diabétique

Le rein est menacé par les conséquences de la macroangiopathie (atteinte des artères rénales), de la microangiopathie, des infections urinaires à répétition et de l'hypertension artérielle. Le premier stade, préalbuminurique, s'installe dès la découverte du diabète.

2.2.5. Autres complications

2.2.5.1. Neuropathie diabétique

Les manifestations tardives de neuropathie périphérique sont extrêmement fréquentes : 50% des diabétiques ont des signes de neuropathie diabétique après 25 ans d'évolution de leur maladie. La prévalence de la neuropathie diabétique est fonction essentiellement de la durée du diabète et de la qualité du contrôle glycémique.

Deux grands mécanismes étiologiques peuvent être distingués : la neuropathie périphérique, symétrique et prédominante aux membres inférieurs, et la neuropathie végétative, avec par exemple l'hypotension orthostatique pour manifestation.

2.2.5.2. Infections urinaires

Les infections urinaires sont très fréquentes, en particulier chez la femme diabétique. Souvent latentes, elles imposent une recherche régulière systématique. Chez le diabétique, ces infections peuvent se compliquer brutalement et réaliser un tableau de pyélonéphrite aiguë, d'abcès périnéal, voire de nécrose papillaire. Cette dernière associe fièvre, douleurs lombaires et insuffisance rénale rapidement progressive, mais peut, plus souvent, être asymptomatique. Les infections urinaires répétées peuvent entraîner une pyélonéphrite

_

³⁶ (Belin et Bontemps 2014)

chronique qui peut aboutir progressivement à l'insuffisance rénale chronique avec atrophie rénale.

2.2.5.3. Complications buccales

Les manifestations buccales sont fréquentes, surtout chez un sujet diabétique déséquilibré, et non spécifiques. Souvent négligées, elles peuvent pourtant être la cause de décompensation ou de déséquilibre inexpliqué du diabète. L'examen bucco-dentaire rentre dans la surveillance systématique régulière du diabétique. La parodontopathie est trois fois plus fréquente chez le diabétique. Elle est grave, car elle menace la stabilité dentaire et peut conduire à une édentation.

2.2.5.4. Complications ostéo-articulaires

La limitation de la mobilité articulaire se voit au niveau de la main, par enraidissement des articulations interphalangiennes et métacarpo-phalangiennes et sclérodermisation de la peau. Parallèle à l'âge et à la durée du diabète, elle s'associe très souvent à une neuropathie et à une rétinopathie, au point que la constatation de l'impossibilité de joindre complètement les mains (signe de la prière) est évocatrice de diabète compliqué.

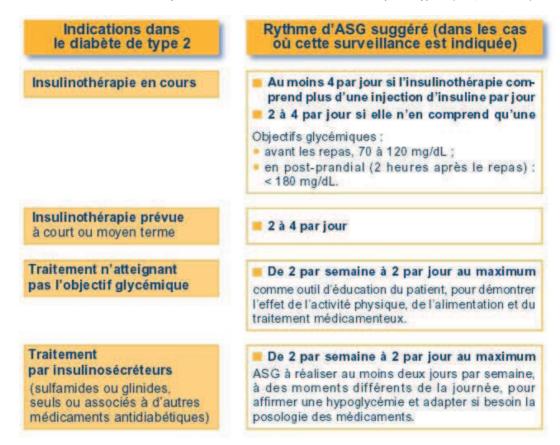
2.2.5.5. Pied du diabétique

La recherche au niveau des pieds, de facteurs favorisant la survenue d'ulcérations et la prévention de ces lésions doit être une préoccupation majeure de tout médecin soignant un diabétique de plus de 60 ans ou dont le diabète évolue depuis plus de 10 ans. En effet, des ulcérations des extrémités peuvent mettre en jeu le pronostic vital et/ou conduire à des amputations ; elles sont la première cause d'hospitalisation concernant les lésions dégénératives du diabète. Par ailleurs, il a été démontré que 50% des amputations peuvent être évitées par une stratégie d'éducation, de surveillance et de traitement adapté.

Est menacé un pied qui est porteur de lésions de neuropathie et/ou d'une artériopathie et qui est blessé.

2.2.6. Autosurveillance et suivi clinique du patient

Tableau 10 - Indications et rythmes de l'autosurveillance chez le diabétique de type 2. (HAS, avril 2011).



Dans certaines situations particulières, il est conseillé d'effectuer des contrôles supplémentaires (avant de conduire, avant et après des efforts physiques intenses, dans des circonstances de repas ou d'activités inhabituelles, en cas de suspicion de malaise hypoglycémique...).

Par arrêté ministériel du 25 juillet 2011, la prise en charge des bandelettes d'autosurveillance glycémique par l'Assurance maladie est limitée à 200 par an, à l'exception des patients pour lesquels une insulinothérapie est en cours ou prévue à court ou moyen terme. (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé de la HAS 2011)

Tableau 11 - Analyse du respect simultané des recommandations de suivi chez les patients diabétiques de type 2 (régime général, France métropolitaine, n=3467). BEH thématique 42-43 / 10 novembre 2009.

	N=3467	% cumule de patients respectant les recommandations (figurant dans la ligne et dans les lignes au-dessus de celle-ci)
Ensemble de la population	3 467	100%
Population ayant bénéficié d'une recherche d'albuminurie ou de protéinurie sur une année	987	27,74%
Et de la réalisation d'une consultation auprès d'un dentiste sur une année	409	11,42%
Et de la réal isation d'un ECG	189	5,22%
Et de la réal isation de 3 HbA1c	112	3,11%
Et de la réal isation d'un examen ophtalmologique	77	2,13%
Et d'un dosage des lipides	74	2,05%
Et d'un dosage de la créatininémie	72	2,00%

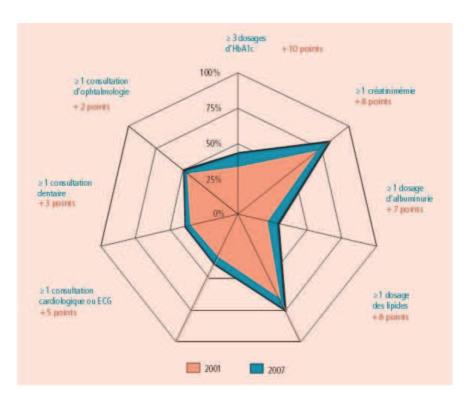


Figure 12. Évolution de la proportion de patients diabétiques de type 2 du régime général métropolitain bénéficiant des actes recommandés entre 2001 et 2007 (actes réalisé en secteur libéral seulement) : Entred 2001 (n = 3 374) et Entred 2007 (n = 3 377), France. BEH thématique 42-43 / 10 novembre 2009.

Tableau 12 - Bilans à effectuer chez les diabétiques.³⁷(Les numéros entre parenthèses renvoient aux commentaires).

Objectifs	A la découverte (ou à la	Tous les jours	Tous les 3 mois	Tous les 12 à 18 mois
Recherches étiologiques et des fonctions des cellules B	Examen morphologique du pancréas (1), Dosages hormonaux si suspicion de diabète endocrinien, Dosages d'IRI et de peptide C (2), Recherche d'anticorps (3), Typage HLA (4), Enquête familiale			
Etude de l'équilibre		Autosurveillance (5)	· ·	emoglobine A1C (6) ou ctosamine (6)
Recherche des complications	Examen clinique , ECG basal ou d'effort, Examen oculaire (7), Créatinine, ECBU, Protéinurie, , Microalbuminurie (8), Cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, Triglycérides, Lp (a), Doppler (9), Vitesse de conductions nerveuses (10), Bilan d'hémostase (11)		Tension artérielle, Examen des pieds si neuropathie ou artériopathie connue	Examen clinique , ECG basal ou d'effort, Examen oculaire (7), Créatinine, ECBU, Protéinurie, , Microalbuminurie (8), Cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, Triglycérides, Lp (a), Doppler (9), Vitesse de conductions nerveuses (10), Bilan d'hémostase (11)

Commentaires du tableau figurant le bilan du diabétique :

- 1) L'exploration morphologique du pancréas sera demandée :
- S'il existe des signes cliniques (douleurs, diarrhée, amaigrissement) évocateurs de pancréatite ou de cancer du pancréas ;
- S'il s'agit d'un type 2 chez un sujet sain non obèse ;
- Si le patient est originaire d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne (recherche de pancréatite calcifiante nutritionnelle).

Elle fait appel:

- Aux radiographies d'abdomen sans préparation ;
- A la tomodensitométrie, plus sensible que l'échographie ;
- Eventuellement à l'échographie ;
- Eventuellement à l'écho-endoscopie.
- 2) Les dosages d'insuline ou de peptide C ne sont pas obligatoires :
- Insuline et peptide C sont dosés au cours de tests dynamiques

-

³⁷ (Lubetzi et al. 2005)

- Chez les sujets n'ayant jamais reçu d'insuline, on peut doser l'un ou l'autre ;
- Chez ceux ayant déjà reçu de l'insuline, on dosera le peptide C.
- 3) La recherche d'anticorps anti-cellules d'îlots et anti-insuline (ces derniers à ne demander qu'en l'absence de traitement insulinique antérieur) est en principe inutile dans les diabètes secondaires et dans les types 2 avec obésité importante. Elle n'est pas obligatoire.
- 4) Le typage HLA a un intérêt épidémiologique.
- 5) Dans le type 2, l'autosurveillance peut se limiter à 1 glycémie par jour 2 ou 3 fois par semaine. Dans le type 1, elle doit être plus fréquente et pluriquotidienne. La recherche d'une cétonurie est indispensable si la glycémie est très élevée (supérieure à 4g/L).
- 6) L'hémoglobine glyquée (hémoglobine A₁C) et la fructosamine sont de plus grand intérêt.
- 7) L'angiographie n'est pas obligatoire dans un type 1 récent (< 5 ans) et si l'examen du fond d'œil est normal.
- 8) Le dosage de la microalbuminurie n'est pas nécessaire s'il y a déjà une macroprotéinurie (Albustix® +).
- 9) L'examen Doppler des membres inférieurs n'est pas nécessaire chez les types 1 jeunes (< 30 ans) et si les pouls sont parfaitement perçus.
- 10) Les mesures de vitesse de conduction ne sont pas obligatoires s'il n'y a aucun signe neurologique.
- 11) Le bilan d'hémostase, non obligatoire, peut se limiter à une étude de l'agrégabilité plaquettaire. Les autres facteurs de l'hémostase ne sont étudiés que dans des protocoles de recherche.

Tableau 13 - Plan suggéré de surveillance régulière d'un patient diabétique. L'apparition d'une complication peut conduire à une surveillance plus rapprochée. ³⁸

Tous les jours

Deux à six glycémies capillaires, chaque jour chez le diabétique insulinodépendant ou chaque semaine chez le diabétique non insulinodépendant. Une recherche par bandelette réactive du glucose et de l'acétone sur les urines de premier jet matinal, systématiquement ou seulement si la glycémie capillaire est ≥ 2,50 g ou en cas de maladie intercurrente

Tous les 1 à 3 mois

Glycémies à jeun est post-prandiale au laboratoire (contrôle de qualité de l'autosurveillance glycémique), Fraction Hb1AC de l'hémoglobine glyquée (3 mois), Consultation médicale: rôle éducatif, mesure de la pression artérielle, du poids, etc.

2 fois par an

Consultation diabétologique avec examen soigneux des pieds chez les diabétiques de plus de 50 ans ou ayant plus de 10 ans de diabète,

Dosage de la micro-albuminurie

Une fois par an

Examen ophtalmologique avec ou sans angiofluorographie, Electrocardiogramme, Examen cytobactériologique des urines, Créatininémie, Triglycérides, Cholestérol total, HDL-cholestérol, uricémie

_

³⁸ (Luton et al. 1999)

Partie 2 : Les thérapeutiques possibles

1. Les antidiabétiques oraux^{39 40 41 42}

Prescrits en cas de diabète de type II, les antidiabétiques oraux ne doivent être utilisés qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques (régime hypocalorique, activité physique) qui devront être poursuivies à toutes les étapes du traitement.

Le suivi de l'équilibre glycémique se fait grâce au dosage de l'hémoglobine glyquée (objectifs variant selon le profil individuel du patient).

Les schémas thérapeutiques possibles seront abordés dans la partie « Recommandations de la HAS et de l'ANSM Janvier 2013 ».

Les agents anti-hyperglycémiques devraient être choisis sur la base : 43

- De leur capacité effective à faire baisser les taux de glucose
- De leur effets autres que glycémiques (sur le poids, les lipides, la pression artérielle)
- De leurs complications à long terme
- De leur tolérance et de leur sécurité
- De leur facilité de manipulation et d'utilisation
- De leur coût de revient.

1.1. Les biguanides

Metformine GLUCOPHAGE®

³⁹ (VISSEAUX et CLACAGNO 2013)

⁴⁰ (Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques 2011)

^{41 (}GERMAN 2011)

⁴² (Equipe scientifique et éditoriale VIDAL 2013)

⁴³ (De Block et Van Gaal 2009)

1.1.1. Mécanisme d'action

Elle réduit l'insulino-résistance surtout au niveau hépatique. Elle a une action antihyperglycémiante, réduisant la glycémie basale et postprandiale, par potentialisation de l'action de l'insuline endogène ou exogène :

- Augmentation de la captation et de l'utilisation périphérique du glucose, au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline
- Diminution de la production hépatique de glucose (par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse)
- En retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et de fait, ne provoque pas d'hypoglycémie.

Ce biguanide stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogènesynthase. De même, il augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Dans les études cliniques, est signalée une stabilisation du poids (ou éventuellement une perte de poids mais modeste).

Indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme. La metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Il est intéressant de noter que la metformine est le seul antidiabétique oral à avoir fait ses preuves en monothérapie dans la réduction du risque de complications cardio-vasculaires chez le diabétique de type 2. Dans l'essai UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), a été étudié le bénéfice thérapeutique de la metformine sur la survenue des complications à long terme.

1.1.2. Pharmacocinétique

La concentration maximale est atteinte en 2,5 heures (Tmax).

L'état d'équilibre est atteint en 24 à 48h.

La metformine est excrétée dans les urines sous forme inchangée, pas de métabolites identifié chez l'homme.

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire de la metformine.

La demi-vie apparente d'élimination est de 6,5 heures.

1.1.3. Posologie

De 1000 à 3000 mg par jour en 2 à 3 prises par voie orale. A adapter si problème d'insuffisance rénale.

1.1.4. Indications

- En première intention dans le diabète de type II surtout en cas de surpoids
- Adjuvant de l'insulinothérapie

1.1.5. Contre-indications

- Insuffisance rénale avec une clairance < 30mL/min/1,73m² (risque d'acidose lactique augmenté). 44
- Acidocétose diabétique
- Existence de facteurs de risque d'hypoxie tissulaire : insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique, fièvre
- Alcoolisme : risque augmenté d'acidose lactique

1.1.6. Effets indésirables

 Acidose lactique (potentiellement grave mais exceptionnelle) survient lorsque les précautions d'emploi n'ont pas été respectées (notamment dépistage d'une insuffisance rénale). Des précautions sont à prendre en termes de posologie et de suivi pour une fonction rénale comprise entre 30 et 60 mL/min/1,73m².

⁴⁴ (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)

- Troubles digestifs tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et perte d'appétit (diminués par la prise au cours des repas) (les plus fréquents)
- Pas de risque d'hypoglycémie (puisqu'il s'agit d'un normoglycémiant)
- Si grossesse en cours ou envisagée : metformine substituée par l'insuline.

1.1.7. Interactions médicamenteuses

- Alcool
- Produits de contraste iodés : arrêt la veille puis reprise de la metformine 48h
 après l'intervention, une fois la fonction rénale vérifiée.⁴⁵

1.2. Les sulfamides hypoglycémiant

- Glipizide GLIBENESE®/MINIDIAB®/OZIDIA®
- Glimépiride AMAREL®
- Glibonuride GLUTRIL®
- Gliclazide DIAMICRON®
- Glibenclamide DAONIL®/DAONIL FAIBLE®/HEMI-DAONIL®

1.2.1. Mécanisme d'action

Ils stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, induisant ainsi une baisse de la glycémie. Chez le diabétique de type 2, en présence de glucose, le sulfamide hypoglycémiant restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion. Une augmentation significative de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou à une absorption de glucose.

Les sécrétions d'insuline et de peptide-C en postprandial continuent d'être majorées après

- 2 ans de traitement, concernant le DIAMICRON®
- Au moins 6 mois de traitement, concernant le DAONIL®

Concernant, les sulfamides hypoglycémiants faisant parties des sulfonylurés, une précision peut-être apporté sur leur mécanisme d'action.

⁴⁵ (GERMAN 2011)

Ils régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendant de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques). L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

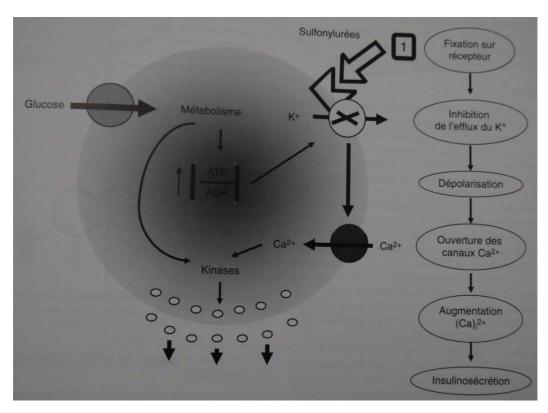


Figure 13 - Mode d'action des sulfonylurés pour stimuler la sécrétion insulinique au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans.⁴⁶

1.2.2. Posologie/Mode d'administration.

Les sulfamides hypoglycémiants sont administrés par voie orale, selon un rythme journalier dépendant de la durée d'action des molécules utilisées. En effet, la posologie et la demivie d'élimination de chacun ne produit pas le même effet chez le patient.

1.2.3. Indications

- Diabète de type II

⁴⁶ (Monnier 2014)

1.2.4. Contre-indications

- Patient de plus de 65 ans
- Diabète insulinodépendant
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatocellulaire
- Ethylisme
- Grossesse, allaitement

1.2.5. Effets indésirables

- Hypoglycémies graves et prolongées (surtout chez le sujet âgé). Tout
 déséquilibre d'apport glucidique ou de surdosage du médicament peut en être
 responsable. Il est donc important d'informer le patient sur les caractéristiques
 des signes cliniques de l'hypoglycémie pour permettre qu'il se resucre de luimême et ce le plus rapidement possible (sueurs, asthénie, troubles de
 l'attention, etc...)
- Effet antabuse en association à l'alcool
- Troubles digestifs, prise de poids

1.2.6. Interactions médicamenteuses

Nombreuses.

Risque d'hypoglycémie sévère en association avec le Miconazole.

Facteurs d'hypoglycémie : interactions médicamenteuses, alcool, activité physique inhabituelle, insuffisance rénale.

1.3. Les glinides

Répaglinide NOVONORM®

1.3.1. Mécanisme d'action

Action similaire aux sulfamides, se fixant à un site d'action distinct : stimulation de l'insulino-sécrétion. Il est donc dit sécrétagogue oral.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules bêta via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules bêta sont ainsi dépolarisées et les canaux calciques s'ouvrent. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules bêta.

Du fait de sa durée d'action courte, le répaglinide doit habituellement être administré dans les 15 minutes précédant le repas, mais cet intervalle peut varier de 0 à 30 min avant le repas.

1.3.2. Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Une fois ce maximum atteint, la concentration plasmatique diminue rapidement.

Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98%).

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'une heure environ. Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun de ses métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

1.3.3. Posologie/Mode d'administration

Administrés per os. Ils ont une demi-vie d'action courte.

1.3.4. Indications

Action plus rapide que les sulfamides hypoglycémiants permettant de contrôler l'hyperglycémie post-prandiale.

1.3.5. Contre-indications

Pas de contre-indications chez l'insuffisant rénal. Prudence toutefois lors de l'adaptation des doses chez ces patients.

1.3.6. Effets indésirables

Risque d'hypoglycémie (prudence surtout chez la personne âgée).

1.3.7. Interactions médicamenteuses

L'association aux sulfamides hypoglycémiants n'apporte aucun bénéfice thérapeutique et augmenterait le risque d'hypoglycémie.

1.4. Les inhibiteurs des α -glucosidases

Acarbose GLUCOR®

Miglitol DIASTABOL®

1.4.1. Mécanisme d'action

Au niveau de la bordure en brosse de l'intestin, l'acarbose et le miglitol agissent par inhibiton compétitive des alpha-glucosidases. Ils empêchent ainsi l'hydrolyse des glucides complexes en monosaccharides absorbables (tel que l'amidon). Il y a donc réduction de l'hyperglycémie post-prandiale par réduction de l'absorption intestinale du glucose, et ce, sans entraîner d'hyperinsulinisme ou de modification de poids.

1.4.2. Pharmacocinétique

Suite à son administration, l'inhibiteur des alpha-glucosidases est dégradé dans la lumière de l'intestin par des enzymes bactériennes et des enzymes de la muqueuse digestive. Lui et son métabolite actif sont peu absorbés par la muqueuse digestive. Sa demi-vie d'élimination per os est de 6 à 8 heures.

Compte tenu de sa très faible absorption digestive et de son métabolisme intestinal, la pharmacocinétique n'est pas modifiée chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal modéré ou l'insuffisant hépatique.

1.4.3. Indications

Traitement d'appoint du diabète de type II.

1.4.4. Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère
- Affections intestinales

1.4.5. Effets indésirables

Troubles digestifs (type diarrhées, météorisme) diminués par la mise en place progressive des posologies.

Pas de risque d'hypoglycémie.

1.5. Les incrétino-mimétiques

<u>Inhibiteurs de la DPP4 :</u>

- Saxagliptine ONGLYZA®
- Sitagliptine JANUVIA®/XELEVIA®
- Vildagliptine GALVUS®

Analogues du GLP1:

- Exénatide BYETTA®
- Liraglutide VICTOZA®

1.5.1. Mécanisme d'action

Pour les inhibiteurs de la DPP4:

Inhibition de l'activité de la DPP4, enzyme détruisant le GLP1. Donc potentialise l'effet du GLP1 en allongeant sa durée de vie donc durée d'action.

Pour les analogues du GLP1:

Mime l'action de l'hormone GLP1 normalement sécrétée par l'intestin après un repas : augmente la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas et ce en fonction de la glycémie, diminue le glucagon, ralentit la vidange gastrique, diminution des glycémies postprandiales.

1.5.2. Posologie/Mode d'administration

- Inhibiteurs de la DPP4 : per os

- Analogues GLP1 : sous cutanée

Adaptation progressive des doses avec les analogues du GLP1 en vue de limiter les effets digestifs. Par palier de 0,6mg pour le liraglutide, chaque semaine.

1.5.3. Indications

- En association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (bi- ou trithérapie).
- Chez les diabétiques en surpoids

1.5.4. Contre-indications

- Diabète de type 1
- Grossesse
- La vildagliptine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique

Utilisation non-recommandée des inhibiteurs de la DPP4 et des analogues GLP1 chez les personnes présentant une insuffisance rénale légère à modérée. (cf. avis de la commission de transparence 2009, HAS)

Il est à noter également que l'utilisation de la saxagliptine ou de la sitagliptine n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

1.5.5. Effets indésirables

Pour les inhibiteurs des DPP4 :

- Hypoglycémies (cf. avis de la commission de transparence, 2009 et 2013, HAS).

Pour les analogues GLP1 :

- Nausées, vomissements
- Perte de poids
- Diminution de l'appétit
- Rares cas de pancréatites

1.5.6. Interactions médicamenteuses

Avec les inhibiteurs des DPP4:

Si association avec un sulfamide hypoglycémiant, adaptation conseillée de la posologie du sulfamide pour limiter le risque d'hypoglycémie.

Nombreuses autres interactions médicamenteuses, à vérifier au cas par cas.

1.6. Les glitazones

Avaient été proposé afin d'augmenter la sensibilité à l'insuline. Les études n'ont pas démontré leur efficacité dans la prévention de la morbi-mortalité chez la personne diabétique.

La rosiglitazone a été retiré du marché en 2010 pour risque cardiovasculaire (Afssaps, novembre 2010).

La pioglitazone fait l'objet d'une suspension d'utilisation en France depuis juillet 2011 pour risque de cancer de la vessie (Afssaps, juillet 2011).

Tableau 14 - Tableau récapitulatif des antidiabétiques oraux et de leurs caractéristiques. 47

PRINCIPAUX ANTIDIABÉTIQUES HORS INSULINE

DCI	Spécialités/Présentations	Posologie	A retenir	
		ANTIDIABÉTIQUES ORAUX		
		Metformine		
Metformine	Glucophage cp ou sachets à 500, 850 et 1 000 mg ⊚ Stagid cp à 700 mg	500 à 850 mg 2 à 3 fois/j. Augmentation progressive jusqu'à 3 g/j max en 3 prises	▶ Au cours des repas ▶ Surveiller régulièrement la fonction rénale	
		Sulfamides hypoglycémiants		
Glibenclamide	Daonil cp à 5 mg⊖ Hémi-Daonil cp à 2,5 mg⊖	1,25 à 2,5 mg/j. Augmentation progressive jusqu'à 15 mg/j max	 Juste avant les repas, en 1 à 3 prises selon posologie Assurer une prise alimentaire régulière (notamment respedu petit déjeuner) 	
Gliclazide	Diamicron cp LM (libération modifiée) à 30 mg et à 60 mg sécables ⊖ Gliclazide cp à 80 mg sécable ⊖	30 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 120 mg/j max En entretien : 80 à 240 mg par jour	▶ Cp LM : administrer en 1 seule prise/j au moment du petit déjeuner. Ne pas croquer ni écraser les comprimés ▶ Assurer une prise alimentaire régulière	
Glimépiride	Amarel cp à 1, 2, 3 et 4 mg⊖	1 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 6 mg/j max	Prise unique quotidienne avant le petit déjeuner ou le premier repas principal	
Glipizide	Glibénèse, Minidiab cp sécables à 5 mg 😝	2,5 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 20 mg/j max	▶En 2 ou 3 prises avant les repas ▶ Assurer une prise alimentaire régulière	
Glipizide LP	Ozidia cp LP à 5 et 10 mg	5 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 20 mg/j	▶ En 1 prise unique au petit déjeuner. Ne pas croquer ni écraser les comprimés ▶ Assurer une prise alimentaire régulière ▶ CI > 65 ans	
		Glinide		
Répaglinide	Novonorm cp 0,5 mg, 1 mg et 2 mg⊖	Posologie d'installation progressive jusqu'à 16 mg/j max	▶ En plusieurs prises, 15 mn avant les repas ▶ Assurer une prise alimentaire régulière	
	Inh	ibiteurs des alphaglucosidases		
Acarbose	Glucor cp à 50 et 100 mg⊖	50 mg 3 fois/j pdt 6 à 8 semaines puis 100 mg/prise si nécessaire	Administrer en début de repas avec les premières bouchés	
Miglitol	Diastabol cp à 50 et 100 mg	50 mg 3 fois/j pdt 4 à 12 semaines puis 100 mg/prise si nécessaire	▶ En cas d'hypoglycémie, resucrage avec du glucose (de préférence)	
	CARREST CONTRACTOR	Inhibiteurs de la DPP-4		
Saxagliptine	Onglyza cp à 5 mg	5 mg/j	Administration indifférente per rapport aux repos	
Sitagliptine	Januvia cp à 50 et 100 mg Xelevia cp à 100 mg	100 mg/j	Administration indifférente par rapport aux repas En cas d'association à un sulfamide, une réduction de posologie du sulfamide peut être nécessaire A ce jour, non remboursé en monothérapie	
Vildagliptine	Galvus cp à 50 mg	50 à 100 mg/j en deux prises		
	ASSOCIATI	ONS FIXES D'ANTIDIABÉTIQUES ORAUX		
Metformine + glibenclamide	Glucovance (NR) cp à 500 mg/2,5 mg⊖, 500 mg/5 mg⊖, et 1 000 mg/5 mg	Augmentation progressive des doses, réparties en 1 à 3 prises, jusqu'à 3 000 mg/15 mg par jour max	Au moment des repas Toute prise doit être suivie d'un repas suffisamment riche en hydrates de carbone	
Metformine + saxagliptine	Komboglyze cp à 1 000 mg/2,5 mg	in James and Server		
Metformine + sitagliptine	Janumet, Velmetia cp à 1 000 mg/50 mg	1 cp deux fois/jour	Administration en deux prises par jour au cours d'un repa	
Metformine + vildagliptine	Eucreas cp à 1 000 mg/50 mg	AN CONTROL OF THE PARTY OF THE		
		ANALOGUES DU GLP-1		
Exénatide	Byetta sol. inj. SC en stylo prérempli 5 ou 10 μg	▶ 5 µg 2 fois/j pdt 1 mois puis 10 µg 2 fois/j ▶ Injection SC dans l'heure précédant les repas, généralement petit déjeuner et dîner (jamais après un repas). Intervalle d'au moins 6 heures entre 2 injections	utilisation puis 30 jours à température ambiante (< 25 °C) En cas d'association à un sulfamide, une réduction de la posologie de ce dernier doit être envisagée	
Liraglutide	Victoza sol. inj. SC en stylo prérempli 6 mg/ml	 0,6 mg/j pendant au moins une semaine puis 1,2 mg/j. Max : 1,8 mg/j 1 seule injection/jour à n'importe quel moment de la journée 	 A conserver au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C avar utilisation puis 30 jours à température ambiante (< 30 °C) En cas d'association à un sulfamide, une réduction de la posologie de ce dernier doit être envisagée 	

9 : substituable. NR : non remboursé.

⁴⁷ (Belin et Bontemps 2014)

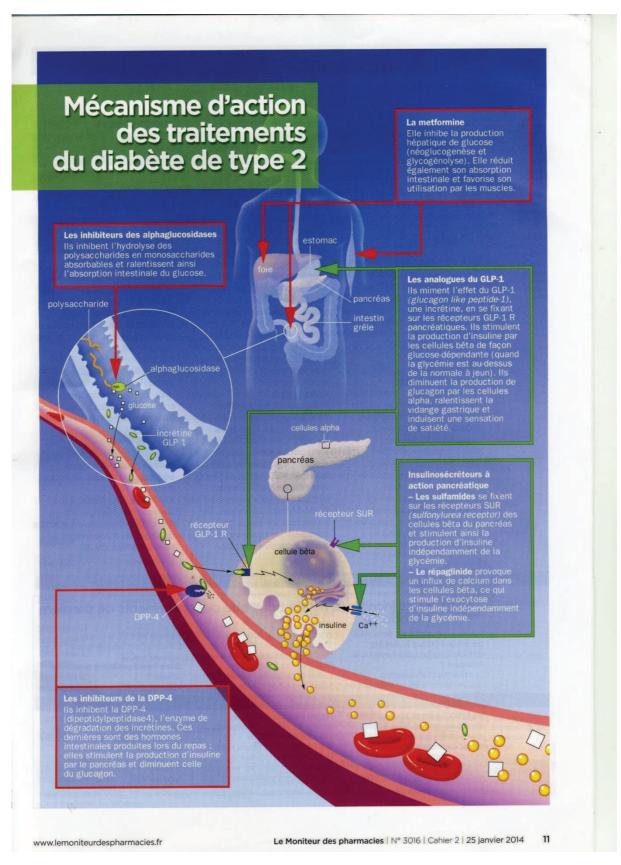


Figure 14 - Récapitulatif des sites d'action des antidiabétiques oraux.⁴⁸

⁴⁸ (Belin et Bontemps 2014)

2. Les insulines et formes galéniques d'insuline⁴⁹

2.1. Mécanisme d'action

- Hormone hypoglycémiante produite par biotechnologie agissant en favorisant le recrutement des récepteurs GLUT 4 cellulaires.
- Action hypoglycémiante : inhibe la production hépatique de glucose, favorise
 l'utilisation périphérique du glucose
- Action anticatabolique et anabolique, inhibe la lipolyse
- Hypokaliémiant

2.2. Indications

- Diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant
- Diabète de la femme enceinte (CI des antidiabétiques oraux).

2.3. Contre-indications

- Allergie à l'un des constituants
- Diabète avec surcharge pondérale

2.4. Effets indésirables

- Réactions locales : érythème, lipodystrophie en cas d'injections répétées au même endroit
- Réactions allergiques
- Hypokaliémie
- Hypoglycémie en cas de surdosage dû à une erreur d'administration ou à une modification des habitudes de vie (exercice physique, alcool...)
- Apparition de résistances à l'insuline

⁴⁹ (VISSEAUX et CLACAGNO 2013)

2.5. Modification de la pharmacocinétique

- Analogues d'insuline : la modification par génie génétique de quelques acides aminés dans la structure primaire de l'insuline permet d'obtenir des profils pharmacocinétiques différents.
- Suspensions, insulines cristallisées (zinc et protamine : NPH) et association à un acide gras (Insuline Détermir) : action prolongée du fait de l'étalement de l'absorption par la solubilisation progressive de l'insuline dans l'organisme.
- Mélanges d'insulines rapides et d'action intermédiaire : permet de raccourcir le délai d'action et allonger la durée de l'action.

Tableau 15 - Principales insulines sur le marché et leurs caractéristiques.⁵⁰

DC	Spécialités*	Présentations	Observations	
	INSU	LINES RAPIDES		
	Actrapid	Fl. 10 ml ; Cart. Penfill 3 ml	Durée d'action dose-dépendante A injecter 15 à 20 minutes avant le repas	
Insuline	Insuman Rapid	Cart. Infusat 3 ml ; Stylo Optiset 3 ml		
	Umuline Rapide	Fl. 10 ml ; Cart. 3 ml		
	INSULINES ANALOG	UES RAPIDES (ULTRARAPIDES)		
Insuline asparte	Novorapid	FI. 10 ml; Cart. Penfill 3 ml; Stylo Flexpen 3 ml	Durée d'action peu dose-dépendante et plus courte que celle des insulines rapides A injecter juste avant le repas	
Insuline lispro	Humalog	Fl. 10 ml ; Stylo Kwikpen 3 ml		
Insuline glulisine	Apidra	FI. 10 ml; Cart. Penfill 3 ml; Stylo Solostar 3 ml		
	INSULINES D'	ACTION INTERMÉDIAIRE		
Insuline NPH	Insulatard	FI. 10 ml; Cart. Penfill 3 ml; Stylo Flexpen 3 ml; Stylo Innolet 3 ml	Retourner le flacon ou la cartouche une dizaine de fois pour remettre en suspension le produit retard	
	Umuline NPH	Fl. 10 ml; Cart. 3 ml		
	INSULIN	ES PRÉMÉLANGÉES		
Insuline + insuline NPH	Mixtard 30 FI. 10 ml		Retourner le flacon ou la cartouche	
Insuline + insuline NPH	Umuline Profil 30	FI. 10 ml ; Cart. 3 ml ; Stylo Kwikpen 3 ml	netourner le flacon ou la carrouche une dizaine de fois pour remettre en suspension le produit retard Le nombre représente la proportion d'insuline rapide ou ultrarapide dans le mélange.	
Insuline lispro + insuline lispro protamine en suspension	Humalog Mix 25, 50	FI. 10 ml ; Stylo Kwikpen 3 ml		
Insuline asparte + insuline asparte protamine cristallisée	Novomix 30, 50, 70	Cart. Penfill 3 ml (30) Stylo Flexpen 3 ml		
	INSULINES ANALOGUES	D'ACTION LENTE (ULTRA-LENTES)		
Insuline glargine	Lantus	FI. 10 ml ; Cart. 3 ml ; Stylo Solostar 3 ml	Injection de préférence le soir au coucher	
Insuline détémir	Levemir	Cart. Penfill 3 ml; Stylo Flexpen 3 ml; Stylo Innolet 3 ml	Peut nécessiter 2 inj/ j	
The second secon				

^{*} Toutes les insulines sont dosées à 100 UI/ml.

⁵⁰ (Bontemps et Fusi 2014)

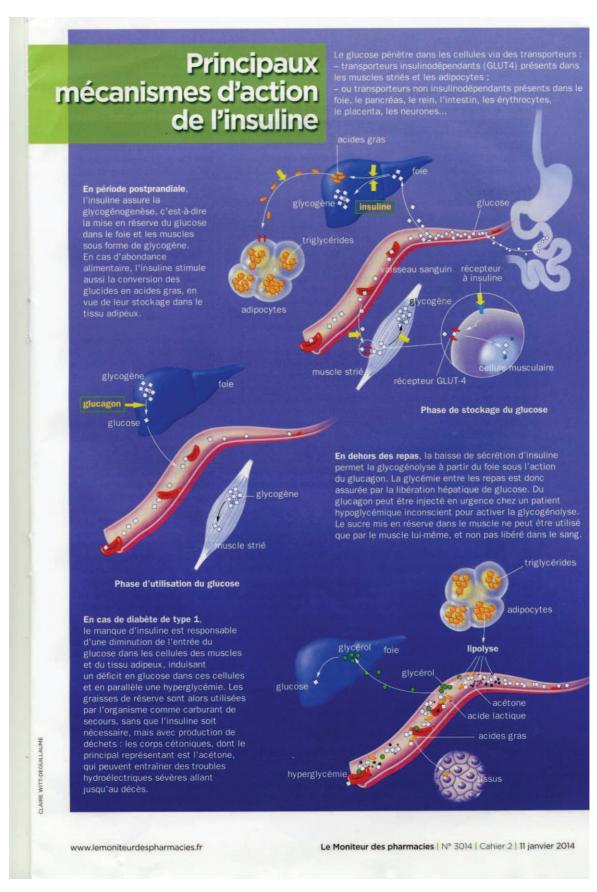


Figure 15 - Récapitulatif des principales actions de l'insuline. 51

3. Recommandations de la HAS et de l'ANSM, janvier 2013 : Places et limites des traitements du Diabète de type 2 (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)

3.1. Message essentiel

Les objectifs glycémiques et les moyens mis en œuvre pour les atteindre (médicamenteux ou non) restent individualisés. Ils peuvent évoluer au cours du temps ce qui implique un réel suivi avec si nécessaire réévaluation des critères à atteindre.

Pour une grande majorité de patients, une cible d'HbA1C inférieure ou égale à 7% est recommandée.

Le dosage de l'HbA1c doit être réalisé 4 fois par an selon le guide HAS affection de longue durée sur le diabète de type 2.

<u>Les quatre composantes de la prise en charge du patient diabétique doivent être prises en compte :</u>

Les mesures hygiéno-diététiques

Instaurées en tout premier lieu de manière la plus efficace possible, elles doivent être poursuivies tout au long de la prise en charge.

L'éducation thérapeutique

Indispensable à la prise en charge de tout patient diabétique, elle aura pour but notamment d'informer et d'impliquer le patient tout au long de sa maladie. Trois grands thèmes semblent alors importants à aborder :

- o contrôles glycémiques réguliers
- observance du/des traitement(s) et des mesures hygiéno-diététiques
- mais aussi conscience de l'importance d'un bon suivi médical pour ajuster les traitements et prévenir les complications éventuelles.
- Le traitement médicamenteux
- Le traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaire et des complications du diabète

⁵¹ (Bontemps et Fusi 2014)

L'objectif du traitement est de réduire la morbi-mortalité, grâce notamment à un bon contrôle glycémique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ont publié en janvier 2013 une recommandation de bonne pratique visant à éclaircir l'une des composantes de la prise en charge, à savoir le choix du/des traitement(s) médicamenteux.

Ces recommandations sont essentiellement basées sur un avis d'experts étant donné le manque d'études cliniques réalisées sur des critères de morbi-mortalité et le faible nombre d'études comparant les stratégies médicamenteuses entre elles.

Cette stratégie médicamenteuse repose sur

- L'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c
- L'efficacité attendue des traitements
- La tolérance des traitements
- La sécurité des traitements
- Le coût des traitements

La metformine reste le traitement de première intention aussi bien par l'HAS que par l'ADA (American Diabetes Association), l'EASD (European Association for the Study of Diabetes), par l'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) et par l'ACE (American College of Endocrinology). Elle est généralement prescrite suite à l'instauration de mesures hygiéno-diététiques, telles que exercice physique et régime, mesures ayant échoué avec un contrôle glycémique allant en se détériorant. La metformine est efficace pour baisser le taux d'HbA1C avec des réductions attendues entre 1 à 2 % dans la plupart des cas, avec en plus de petites améliorations concernant la pression artérielle et le profil lipidique. Elle a l'intérêt d'être neutre concernant le poids, toutefois lui sont associés des effets adverses gastro-intestinaux dans une proportion certaine des patients, ce qui peut être contrôlé par titrage en vue d'obtenir la dose la plus appropriée. 52

L'association metformine et sulfamide est la bithérapie à privilégier.

⁵² (Marre et Penfornis 2011)

L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique ou qu'ils se trouvent tout simplement contre-indiqués compte tenu du profil du patient (exemple : grossesse).

Il est à rappeler que le schéma général de cette stratégie médicamenteuse ne peut envisager tous les cas particuliers.

Toutefois, 4 cas particuliers ont été détaillés dans la suite du document :

- Les patients de plus de 75 ans
- Les patients ayant une insuffisance rénale chronique
- Les patients ayant un antécédent cardio-vasculaire connu
- Les patientes enceintes ou envisageant de l'être

Ci-dessous le tableau des objectifs glycémiques individualisés selon le profil des patients ainsi que les arbres décisionnels concernant la stratégie médicamenteuse.

Tableau 16 - Objectifs glycémiques selon le profil du patient. (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013a)

Profil du pattent	HINAIC ESDIE
La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
DT2 nouvellement diagnostique, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans anté- cédent cardio-vasculaire	s 6,5 %¹
DT2 : - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires évoluées - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamentause provoque des hypoglycémies sévères	±8%
Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec ATOD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤7%
Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : infarctus du myccarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyariérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres intérieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (x 6 mois)	s 8 %
IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	s 8 %
Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygieno-diérétiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglacosidases).
 Stades 3A : DFG entre 45 et 59 milmin/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 milmin/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 milmin/1,73 m² et 5 : < 15 milmin/1,73 m².

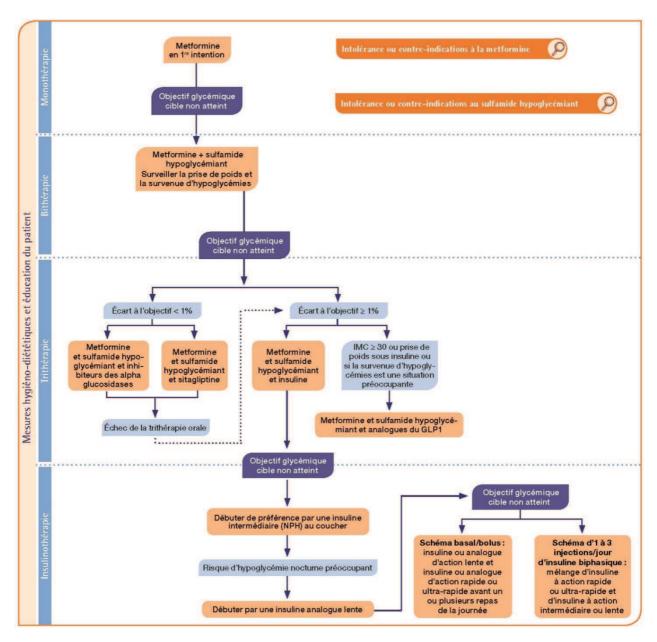


Figure 16 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 – Cas général (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)

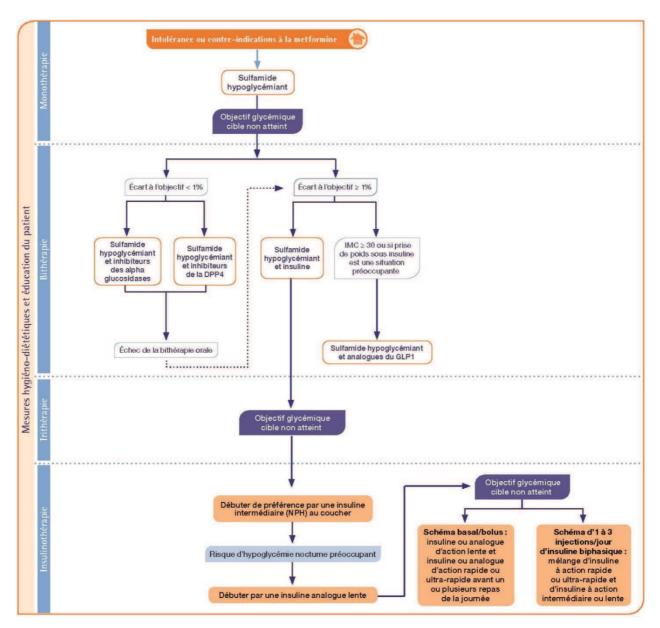


Figure 17 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 – Cas général – Intolérance ou contre-indications à la metformine. (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)

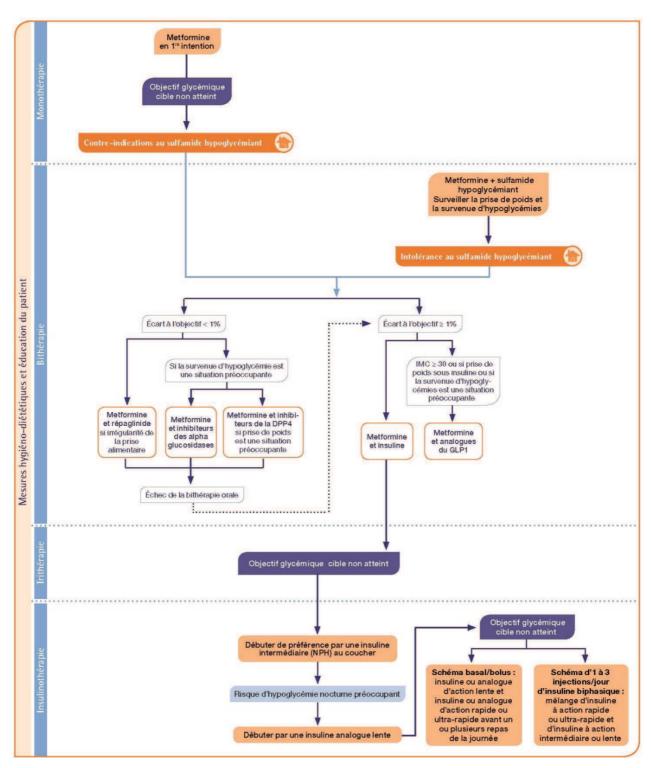


Figure 18 - Schéma représentant la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 – Cas général – Intolérance ou contre-indications au sulfamide hypoglycémiant. (Collège de la Haute Autorité de Santé 2013b)

3.2. Stratégie thérapeutique et profils particuliers

3.2.1. Patients de plus de 75 ans

Concernant ce profil de patient, plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte pour sa prise en charge :

- L'altération de la fonction rénale
- La polymédication éventuelle (risque d'interactions médicamenteuses)
- Le risque élevé d'hypoglycémie et conséquences plus délétères de l'hypoglycémie
- Le risque de dénutrition.

Une fois ces risques évalués, si la situation le permet, la metformine en association ou pas avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution. Si jamais il n'est pas possible de prescrire de sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs de la DPP-4 seront une bonne alternative, en association avec la metformine.

Si la situation contre-indique les antidiabétiques oraux chez cette personne, de manière permanente ou transitoire, seule l'insuline sera à envisager, avec aide d'une tierce personne si besoin est.

Il est à noter que chez les personnes dites « fragiles » ou « malades » et si l'écart à l'objectif d'Hb1Ac est faible (moins de 0,5% en valeur absolue d'Hb1Ac), l'absence de traitement médicamenteux du contrôle glycémique peut être envisagée avec surveillance de la glycémie.

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est pas recommandée chez ce type de patients compte tenu des expériences cliniques limitées.

3.2.2. Patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu

Les recommandations générales peuvent être suivies en faisant tout particulièrement attention au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être introduite ou maintenue si ses contre-indications sont respectées.

Une bonne communication des résultats de suivi du patient doit être établie entre le cardiologue, le médecin généraliste et l'endocrinologue.

3.2.3. Patients ayant une insuffisance rénale chronique

Au stade de l'insuffisance rénale modérée (soit une clairance à la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min/1,73m²), le schéma général peut être poursuivi avec une attention particulière concernant les molécules à élimination rénale : si besoin est, selon les précautions d'emploi de chaque molécule, une adaptation posologique sera nécessaire, notamment avec la metformine. Il est important de surveiller également si aucune interaction médicamenteuse n'est à craindre.

Au stade de l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73m²) seules certaines molécules restent utilisables (AMM) : l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alpha-glucosidases jusqu'à 25mL/min/1,73m² et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée. Lors de la rédaction de la recommandation, les inhibiteurs de la DPP-4 sont autorisés à dose réduite ; néanmoins, les présentations commercialisées et remboursables par l'Assurance maladie ne permettent pas l'administration de doses réduites (comprimés non sécables).

Une bonne coordination est recommandée entre le médecin généraliste, le néphrologue et l'endocrinologue, surtout concernant les patients dont la clairance à la créatinine est inférieure à 45mL/min/1,73m².

3.2.4. Patientes enceintes ou envisageant de l'être

Chez la femme enceinte, les antidiabétiques oraux étant contre-indiqués, seule l'insuline reste utilisable en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. Une bonne prise en charge est nécessaire dès la conception, nécessitant une collaboration étroite entre le médecin généraliste, le gynécologue-obstétricien et l'endocrinologue.

1. Historique des recherches sur les incrétines.

Dans le début des années 1990's, a été introduit ce concept : certains facteurs, produits par la muqueuse intestinale suite à l'ingestion de nutriments, sont capables de stimuler le relargage de substances issues du pancréas endocrine et par la même de réduire les taux de glucose sanguins.

En 1929, La Barre purifia un extrait d'intestin diminuant le taux de glucose, et le nomma *incretin* (Intestine seCRETion INsulin) (Zunz et La Barre en 1929). Ce terme « incrétines » a été utilisé pour évoquer ces fameux facteurs.⁵⁴

Avec le développement des essais radio-immunologiques, la communication entre les intestins et le pancréas endocrine a été confirmé. Ceci grâce à une démonstration : une administration per os de glucose était associée à une augmentation bien plus importante des taux plasmatiques d'insuline qu'avec la même quantité de glucose mais délivrée cette fois en intraveineuse. Ce phénomène a été appelé « l'effet incrétine », et il a été estimé qu'il expliquerait approximativement 50 à 70 % du total d'insuline sécrété après l'administration orale de glucose.

⁵³ (Baggio et Drucker 2007)

⁵⁴ (Yabe et Seino 2011)

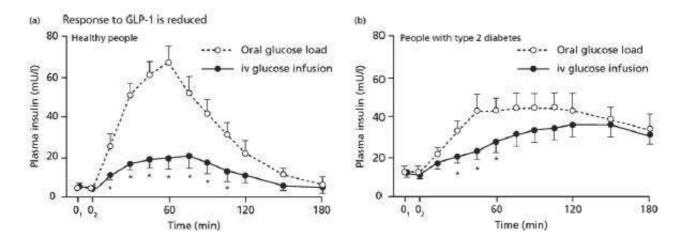


Figure 19 - L'effet incretin réduit chez le DT2. Insuline veineuse après une ingestion orale de glucose (50g/400mL) et durant une perfusion intraveineuse de glucose (a) chez des sujets métaboliquement sains pour contrôle (n = 14) et (b) chez des sujets avec un DT2 (n = 8). Les astérisques dénotent une différence significative (p < 0.05) d'avec la valeur respective après la charge oral. $0_1 = 10$ min avant le début de la perfusion ; $0_2 = 5$ min avant le début de la perfusion. Adapté de Nauck et al.⁵⁵ ⁵⁶

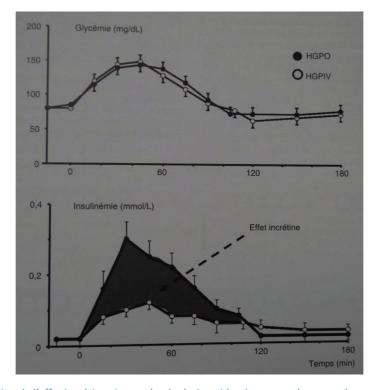


Figure 20 - Description de l'effet incrétine. A montée glycémique identique, une charge orale en glucose entraîne une réponse insulinique plus forte qu'une charge intraveineuse en glucose. La différence illustrée par l'aire grise correspond à l'effet incretin.⁵⁷

Par conséquent, on définit alors les incrétines comme étant des hormones sécrétées depuis le tractus digestif, libérées dans la circulation sanguine en réponse à l'ingestion de

⁵⁵ (Nauck et al. 1986)

⁵⁶ (Lind 2012)

⁵⁷ (Monnier 2014)

nutriments, ce qui a pour conséquence d'améliorer la sécrétion d'insuline glucosedépendante.

1.1. Le GIP

La première hormone incrétine à avoir été identifiée fut isolée à partir d'extraits bruts de petit intestin de porcs. Elle a été initialement appelée Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP), nom basé sur sa capacité à inhiber la sécrétion gastrique d'acide chez le chien.

Parce que l'effet inhibiteur du GIP sur la sécrétion d'acide gastrique n'a été observé qu'à des doses pharmacologiques, alors que son action incrétine arrive à des taux physiologiques, le GIP a été renommé « Glucose-dependent insulinotropic polypeptide », pour refléter son action physiologique tout en conservant l'acronyme GIP.

En accord avec son rôle en tant qu'incrétine hormone, le GIP est relargué depuis les cellules K du petit intestin principalement en réponse à l'ingestion de glucose ou de graisses, et il potentialise la sécrétion glucose-dépendante d'insuline. Il est reconnu toutefois que le GIP n'est pas la seule hormone responsable de l'effet incrétine in vivo. En effet, après résection de l'ileum chez l'homme, l'effet incrétine est diminué malgré un taux de GIP conservé. De même, une neutralisation immunologique de l'activité du GIP endogène chez le rat atténue l'effet incrétine sans l'abolir totalement.

1.2. Le GLP-1

La découverte d'une seconde hormone, le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), s'est faite suite au clonage et au séquençage des gènes mammifères proglucagon et de l'ADN complémentaire. En plus du glucagon, le gène proglucagon code pour 2 peptides qui présentent approximativement 50% d'homologie avec le glucagon d'où leur juste appellation de glucagon-like peptide-1 et glucagon-like peptide-2. Seul le GLP-1 est capable de stimuler la sécrétion d'insuline. Le GLP-1 est relargué par les cellules L intestinales en réponse à l'ingestion de nutriments et augmente la sécrétion d'insuline glucosedépendante.

Tableau 17 - Résumé des principales caractéristiques du GIP et du GLP-1. 58

	GIP	GLP-1
Characteristics		
Peptide	42 amino acids	30 amino acids
Released from Active form	K cells - duodenum Single bioactive form	L cells - ileum and colon
Inactivated by	DPP-IV	Two bioactive forms: (7-37) and (7-36)amid DPP-IV
Physiological actions		
Insulin secretion	Stimulated	Stimulated
Insulin biosynthesis	*	Stimulated
Beta cell proliferation	Promoted	Promoted
Glucagon secretion	-	Inhibited
Food intake	> *	Reduced
Gastrointestinal moti-		Participates in the ilea
lity	•	brake
Cardiac function	Inhibition	Improvement
Bone resorption		Inhibition
In type 2 diabetes		
Secretion	Normal	Reduced
Response	Impaired	Preserved

2. Le gène proglucagon : Structure et régulation de l'expression spécifique à la localisation histologique.

Le gène proglucagon est situé sur le long bras du chromosome humain 2 et comporte 6 exons et 5 introns, avec le codage complet pour le GLP-1 contenu dans l'exon 4.

Le gène proglucagon est exprimé dans les cellules α du pancréas endocrine, dans les cellules L de l'intestin, dans les neurones de la partie caudale du tronc cérébral et de l'hypothalamus.

Un seul ARNm sera obtenu à la suite de la transcription et ce, quel que soit le type cellulaire d'où il est issu.

-

⁵⁸ (Gautier et al. 2008)

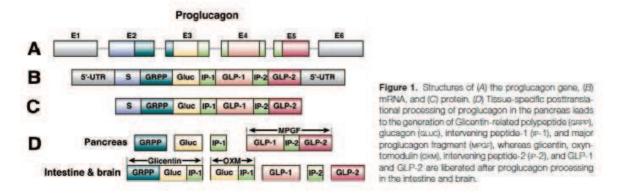


Figure 21 - Structure (A) du gène proglucagon, (B) de l'ARNm, (C) de la protéine. (D) Les produits obtenus spécifiques à chaque tissu, post-traduction. ⁵⁹

Dans le pancréas :

- L'expression du gène proglucagon est stimulée par le jeûne et les hypoglycémies.
- L'expression du gène proglucagon est inhibée par l'insuline.
- La Gastrine stimule l'expression du gène proglucagon.

Dans les intestins :

- Un premier facteur de régulation de l'expression du gène proglucagon in vivo est l'ingestion de nutriments : le jeûne réduit tandis que la réalimentation stimule cette expression dans une étude sur un intestin de rat. Les aliments riches en fibres ou à courtes chaînes d'acides gras augmentent les taux d'intestinaux d'ARNm issu du proglucagon.
- Gastrin-releasing peptide (GRP) et le GIP augmentent respectivement les taux intestinaux d'ARNm issu du proglucagon dans les cellules entéroendocrines de la souris et dans les cultures de cellules primaires intestinales de rat fœtal.

Un nombre limité d'études ont examiné la régulation de la transcription du gène humain du proglucagon. Ces études ont pu toutefois suggérer que ce gène utilise probablement un panel distinct de facteurs de transcription et de séquences d'ADN pour préciser la transcription tissu-spécifique du gène.

⁵⁹ (Baggio et Drucker 2007)

3. Traduction du Proglucagon

L'ARNm du proglucagon est traduit en un précurseur de protéine composé de 180 acides aminés. Ce dernier subira un processus spécifique à chaque tissu ce qui aboutira à des profils spécifiques de peptides dans le pancréas, les intestins et le cerveau.

4. Sécrétion, métabolisme et clairance du GLP-1

4.1. Sécrétion

4.1.1. Localisation des cellules de sécrétion

Le GLP-1 est sécrété par les cellules endocrine L de l'intestin, qui se trouvent majoritairement localisées dans la partie distale de l'iléon et dans le colon.

Au contraire, le GIP est, quant à lui, sécrété par les cellules K de l'intestin situées dans des zones plus proximales (duodénum et jéjunum) du petit intestin.

Les cellules endocrines sécrétant le GLP-1 et/ou le GIP se retrouvent tout au long du petit intestin chez l'homme.

La cellule L de l'intestin est un type de cellule endocrine de l'épithélium intestinal ouverte et donc directement en contact avec la lumière de l'intestin et donc avec le contenu du bol alimentaire, via son sommet apical. Cette cellule est aussi directement en contact, via sa surface basolatérale avec les tissus neuronaux et vasculaires. Par voie de conséquence, la sécrétion de GLP-1 par les cellules L dépend de nombreux facteurs alimentaires, neuronaux et endocriniens.

4.1.2. Deux phases de sécrétion successives

Le moment du repas, et surtout si ce dernier est riche en graisse et en hydrates de carbone, est le premier stimulus physiologique causant la sécrétion de GLP-1.

Cette sécrétion peut être stimulée aussi bien par des repas complexes que par certains nutriments en particulier et notamment :

- Glucose et autres sucres
- Acides gras

- La plupart des aminoacides
- Les fibres alimentaires.

Chez l'homme, il est important de souligner que l'ingestion oral de glucose et non son administration intraveineuse stimule sa sécrétion.

Sa sécrétion suit finalement un modèle bi phasique débutant par une première phase précoce (dans les 10 à 15 premières minutes suivant le début du repas) suivie d'une seconde phase plus tardive (après 30 à 60 min).

o Immédiate sécrétion du GLP-1 : la première phase

Parce que la majeure partie du GLP-1 sécrétée par les cellules L sont localisées dans la partie distale du petit intestin, il est peu probable que cette phase précoce de la sécrétion du GLP-1 puisse être la conséquence du contact direct de la cellule L avec les nutriments. En effet, plusieurs études ont montré que le système nerveux autonome, les neurotransmetteurs GRP et l'acétylcholine, et l'hormone peptidique GIP sont tous capables de contribuer au relargage de GLP-1 après l'ingestion de nutriments.

Le nerf vague ou nerf pneumogastrique (10ème nerf crânien) en tant qu'important médiateur de cette sécrétion de GLP-1 induite par les nutriments a été établi grâce à des études sur des rats. Dans ces études, par exemple, il a été montré qu'une vagotomie bilatérale sus-diaphragmatique bloque complètement la sécrétion de GLP-1 induite par les graisses, tandis qu'une stimulation électrique directe des branches cœliaques du nerf vague (qui innervent le jéjunum, l'iléum et le colon) augmente la sécrétion de GLP-1.

Il est à noter que, chez l'homme le GRP (Gastrin-releasing peptide) est capable de stimuler la sécrétion d'insuline et non pas le GIP.

Sécrétion tardive du GLP-1

Par contraste avec les mécanismes qui régulent la première phase précoce de relargage du GLP-1, la deuxième phase ou phase tardive, elle, est probablement due à des stimulations directes des cellules L intestinales par les nutriments ingérés.

Conclusion

Par conséquent, les nutriments génèrent des signaux de stimulation qui peuvent être transmis aux cellules L intestinales aussi bien indirectement via des médiateurs neuronaux ou endocriniens que par contact direct, afin d'engendrer respectivement une phase précoce et une phase tardive de sécrétion de GLP-1.

Toutefois, il est à noter que, parce que les cellules L semblent présentes tout au long de toute la longueur du petit intestin, il est possible que la phase précoce de sécrétion soit aussi causée par contact direct des nutriments avec des cellules L situées dans des régions plus proximales du petit intestin.

4.1.3. Facteurs déclencheurs de la sécrétion

La sécrétion de GLP-1 est stimulée par l'activation de nombreux signaux intracellulaires tels que :

- Protein Kinase A (PKA)
- Protein Kinase C (PKC)
- Calcium
- Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)
- Le glucose: Certaines études suggèrent que le glucose stimule la sécrétion du GLP 1 via le métabolisme du glucose et la fermeture des canaux potassiques ATP
 dépendants, tandis que les sucres non-métabolisables promeuvent le relargage du
 GLP-1 via un co-transporteur sodium-glucose.
- Les acides gras à longue chaîne insaturés stimulent la sécrétion de GLP-1 via
 GPR120, un récepteur couplé à une protéine G qui est abondamment exprimé dans les intestins.

4.1.4. Ce qui inhibe la sécrétion du GLP-1

En comparaison avec la stimulation de la sécrétion du GLP-1, relativement peu d'études ont examiné les facteurs responsables de l'inhibition du relargage de GLP-1.

Toutefois un nombre limité d'études ont quand même montré des inhibiteurs de la sécrétion de GLP-1 depuis les cellules L intestinales in vitro et in vivo :

- L'insuline

- La somatostatine
- Le neuropeptide galanine

4.1.5. Formes présentes du GLP-1

De multiples formes de GLP-1 sont sécrétées in vivo dont :

- GLP-1 (1-37) et GLP-1 (1-36) NH2, que l'on pense inactive
- GLP-1 (7-37) et GLP-1 (7-36) NH2, qui sont biologiquement actives (voir figure). Ils semblent équivalents en termes de capacité à stimuler la sécrétion d'insuline.

L'addition d'un groupement amide aux GLP-1 (1-36) NH2 et GLP-1 (7-36) NH2 est due à une enzyme la peptidyl-glycine α -amidating monooxygénase et augmenterait la survie du GLP-1 dans le plasma.

Chez l'homme, la majorité du GLP-1 circulant se trouve sous la forme de GLP-1 (7-36) NH2.

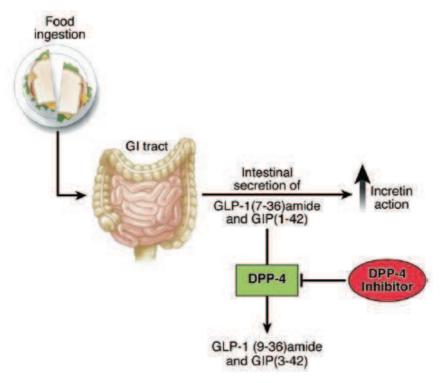


Figure 22 - Formes de GLP-1 existantes. Les formes actives GLP-1(7-36)amide et GIP(1-42) sont relarguées par le petit intestin en postprandial et augmenteront la sécrétion d'insuline glucose-dépendante (effet incretin). L'enzyme DPP-4 convertit rapidement le GLP-1 et le GIP en leurs métabolites inactifs le GLP-1 (9-36) et le GIP (3-42) in vivo. L'inhibition de l'activité de la DPP-4 prévient la dégradation du GLP-1 et du GIP, et donc de ce fait augmente l'effet incretin.⁶⁰

^{60 (}Baggio et Drucker 2007)

4.2. Métabolisme rénal et présentation de la DPP-4

La demi-vie de la forme active, dans la circulation sanguine, du GLP-1 est inférieure à 2min du fait de sa rapide inactivation par une enzyme protéolytique ubiquiste : la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). La DPP-4 est aussi connue sous le nom de CD26. C'est une protéase sérine qui clive à l'extrémité N terminale, de manière spécifique, des oligopeptides ou des protéines qui contiennent un résidu alanine ou proline en position 2, modifiant voire inhibant ainsi leur activité.

Le GLP-1 contient un résidu alanine placé en avant dernier dans sa chaîne et se trouve donc être substrat de la DPP-4. Il est rapidement métabolisé en GLP-1 (9-37) ou en GLP-1 (9-36) NH2.

La DPP-4 est largement exprimée et peut être retrouvée dans de multiples tissus et types cellulaires incluant le rein, le foie, les glandes surrénales, les intestins, la rate, les testicules, le pancréas, le système nerveux central, mais encore à la surface des lymphocytes et des macrophages.

Il est intéressant de noter que la DPP-4 se retrouve en surface des cellules endothéliales, dont celles juxtaposant les vaisseaux sanguins qui drainent la muqueuse intestinale, donc finalement directement adjacentes aux sites de sécrétion du GLP-1. Par voie de conséquence, plus de la moitié du GLP-1 entrant dans la circulation du système porte a déjà été inactivée par la DPP-4 avant même son entrée dans la circulation systémique.

Que ce soit chez les personnes saines ou celles atteintes de diabète, le GLP-1 aussi bien en intraveineux qu'en sous-cutané est métabolisé rapidement (en moins de 30 min) en GLP-1 (9-36)NH₂. Ce dernier compte pour plus de 75% du GLP-1 circulant immunodétectable chez ces individus.

De nombreuses études, animales et humaines, ont démontré que l'inhibition de l'activité de la DPP-4 prolonge la demi-vie de la forme intacte, biologiquement active, du GLP-1.

La durée de vie approximative du GLP-1 intact est de 2 minutes, alors que celle de son métabolite a été estimée à 5 minutes environ, au vu de la clairance rénale.

La principale voie d'élimination du GLP-1 emprunte le rein, via plusieurs mécanismes incluant la filtration glomérulaire, la recapture tubulaire et le catabolisme. Les taux de GLP-1 se voient donc augmentés chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aigue ou chronique. Il a été déterminé que les concentrations en métabolites du GLP-1 augmentent chez les patients souffrant d'une atteinte rénale, tandis que les taux de GLP-1 intacts actifs restent inchangés comparés aux patients sains. Ces études prouvent donc bien le rôle important tenu par le rein dans l'élimination du GLP-1 et de ses métabolites.

4.3. Clairance : Variations des taux de GLP-1 après le repas. Comparaison avec les personnes atteintes d'obésité et/ou de diabète.

Les niveaux de GLP-1 plasmatiques à jeun sont généralement compris entre 5 et 10 pmol/L chez l'homme, et augmentent d'environ 2 à 3 fois après les repas, avec un pic variable selon la taille mais aussi la composition des nutriments composant le repas ingéré.

Les taux postprandiaux de GLP-1 sous forme intacte sont réduits chez les personnes obèses et les diabétiques de type 2. Puisque la proportion de GLP-1 éliminées est la même chez les sujets sains, chez les personnes atteintes d'obésité et chez les personnes atteintes de diabète de type 2, la décroissance des taux de GLP-1 observée chez ces derniers ne peut être causée que par un défaut de sécrétion de GLP-1.

Une résistance à la leptine a pu être observée chez les personnes atteintes d'obésité. Or la leptine peut aussi stimuler la sécrétion de GLP-1. Ceci pourrait expliquer la chute des taux en GLP-1.

Concernant les diabétiques de type 2, la cause de cette diminution de sécrétion en GLP-1 reste inconnue.

5. Le récepteur au GLP1

Le récepteur au GLP-1 appartient à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, hétérotrimérique, récepteurs couplés à la protéine G, famille incluant aussi les récepteurs du glucagon, du GLP-2 et du GIP.

Le gène humain codant pour le récepteur au GLP-1 est exprimé dans une large proportion de tissus incluant les cellules α , β et les δ des îlots pancréatiques, les poumons, le cœur, les reins, l'estomac, les intestins, la glande pituitaire, la peau, les neurones ganglionnaires du nerf vague, et dans plusieurs régions du système nerveux central incluant l'hypothalamus et le tronc cérébral.

L'expression du récepteur au GLP-1 est régulée négativement par :

- la dexaméthasone,
- de forts taux de sucre,
- l'activation des PKC,
- le GLP-1.

A l'inverse, l'expression du récepteur au GLP-1 est régulée positivement chez les rats diabétiques après 7 jours de traitement par les inhibiteurs de la DPP-4.

La région N-terminal extracellulaire du récepteur au GLP-1 est indispensable pour sa liaison au GLP-1. Ses régions intracellulaires, elles, comme la troisième boucle, sont des sites critiques de couplage efficient à des protéines G spécifiques : $G\alpha_s$, $G\alpha_q$, $G\alpha_i$ et $G\alpha_o$, couplages responsable de l'augmentation intracellulaire en Calcium²⁺, en adénylate cyclase et phospholipase C, ainsi que de l'activation du PKA, PKC, phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K), de l'Epac2, et du MAPK, se trouvant tous être des voies de transduction du signal.

6. Actions biologiques du GLP1

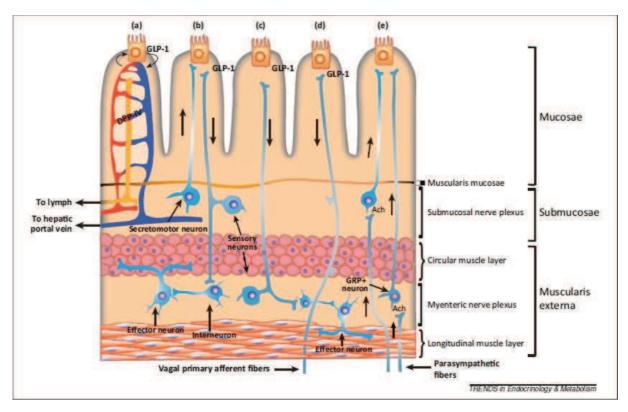


Figure 23 - Sécrétion du GLP-1 au niveau de l'intestin et détails de l'histologie environnante. ⁶¹ Ach, acetylcholine; DPP-IV, dipeptidyl peptidas-4; GLP-1, qlucagon like peptide-1; GRP, gastrin-releasing peptide.

(a) Le GLP-1 est relargué depuis les cellules L dans la lamina propria et entre dans la lymphe ou les capillaires. La DPP-4 est exprimée dans les capillaires et peut immédiatement commencer à dégrader le GLP-1 avant même qu'il est atteint la veine porte hépatique. Le GLP-1 relargué depuis les cellules L peut être le médiateur de changements dans la sous-muqueuse (b) et dans les nerfs myentériques (c). (d) Le GLP-1 peut avoir un effet direct sur les fibres afférentes vagales primaires. (e) Les nutriments dans la lumière du tractus gastro-intestinal proximal peut stimuler la sécrétion distale de GLP-1 via une boucle entéroendocrine impliquant des connections vagales et neuronales entériques. Les hormones relarguées depuis l'estomac ou l'intestin proximal stimulent des voies vagales faisant synapse dans les neurones GRP+ dans le plexus myentérique afin de provoquer une stimulation en aval de GLP-1 depuis les cellules L dans l'épithélium muqueux.

-

⁶¹ (Dailey et Moran 2013)

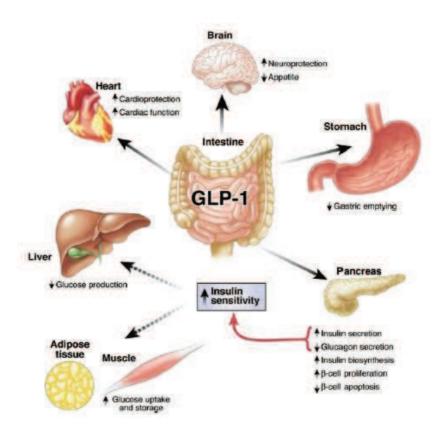


Figure 24 - Actions du GLP-1 dans les tissus périphériques. La plupart des effets du GLP-1 découlent d'une action directe avec son récepteur au sein de tissus spécifiques. Toutefois, les actions du GLP-1 au niveau du foie, de la graisse, et des muscles proviennent souvent de mécanismes indirects. 62

6.1. Pancréas

6.1.1. Stimulation de la sécrétion d'insuline

Les agonistes du récepteur au GLP-1 induisent plusieurs actions biologiques au niveau du pancréas, notamment la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante.

La liaison du GLP-1 à ses récepteurs spécifiques au niveau de la cellule β du pancréas induit l'augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase ainsi que l'augmentation d'AMPc. Par voie de conséquence, le GLP-1 induit l'augmentation de la sécrétion d'insuline via plusieurs mécanismes:

- 1) inhibition directe des canaux K+ ATP dépendants ce qui conduit à la dépolarisation des cellules β ,
- 2) l'augmentation intracellulaire des taux de Ca²⁺, résultant des courants calciques extracellulaires GLP-1 dépendants via les canaux Ca²⁺ voltage

-

⁶² (Baggio et Drucker 2007)

dépendants, de l'activation non-sélective des canaux à cations, et de la mobilisation intracellulaire des stockages de calcium,

- 3) l'augmentation de la synthèse d'ATP dans la mitochondrie, ce qui engendrera la dépolarisation de la membrane,
- 4) la fermeture voltage-dépendante des canaux potassiques, et du coup la réduction des courants potassiques, tout ceci afin de retarder la repolarisation de la membrane cellulaire, et
- 5) effets directs sur le stockage de l'insuline dans les granules d'exocytose au niveau des cellules β ce qui arrive du fait de l'augmentation de l'ATP et du calcium intracellulaires.

L'augmentation des taux de glucose promeut également la transcription du gène proinsuline, augmentant ainsi par voie de conséquence le contenu en insuline de la cellule bêta.

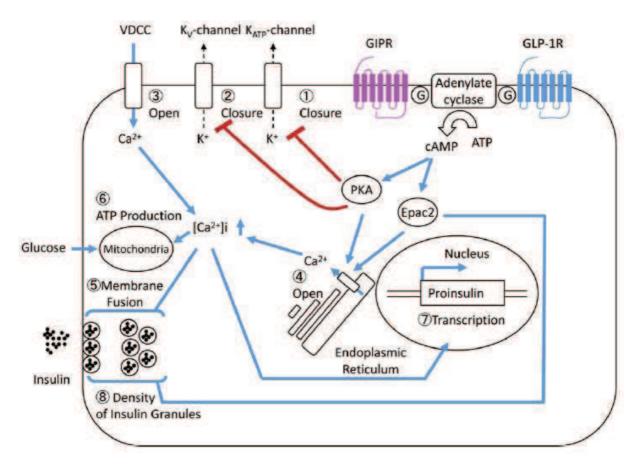


Figure 25 - Mécanismes moléculaires détaillant les effets insulinotropiques du GIP et du GLP-1.63

6.1.2. Action au niveau génétique

Le GLP-1 agit aussi, et de façon synergique avec le glucose, en vue de promouvoir d'une part la transcription du gène codant l'insuline, et d'autre part la stabilité de l'ARNm (ce qui aura des conséquences sur la biosynthèse d'insuline). Il s'agira alors de restaurer les stockages en insuline de la cellule bêta et d'en prévenir l'exocytose précoce. Ici, le GLP-1 agit donc à un niveau génétique.

Le GLP-1 confère aux cellules bêta une meilleure sensibilité et une meilleure résistance au glucose, améliorant en fait leur capacité à détecter et à répondre au glucose.

Le GLP-1 va stimuler l'expression des transporteurs du glucose ainsi que les glucokinases et va stimuler les composants moléculaires des senseurs au glucose des cellules bêta et ainsi apporter un possible mécanisme via lequel le GLP-1 est capable de restaurer la réponse au glucose et la précoce résistance des cellules bêta.

_

⁶³ (Yabe et Seino 2011)

6.1.3. Action sur la somatostatine et le glucagon

Le GLP1 inhibe la sécrétion de glucagon et stimule la sécrétion de la somatostatine.

L'action du GLP-1 sur le glucagon est glucose dépendante c'est pourquoi le risque d'hypoglycémies est réduit.

Les mécanismes responsables de l'inhibition de la sécrétion de glucagon ne sont pas caractérisés de manière très évidente.

6.1.4. Action sur la prolifération des cellules bêta du pancréas

Les agonistes du GLP-1 sont capables de stimuler la prolifération des cellules bêta du pancréas, d'inhiber leur apoptose et ainsi d'augmenter la masse des cellules bêta.

Le GLP-1 active l'expression de gènes codant pour des facteurs de transcription intervenant dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules des îlots de Langerhans.

Le traitement, par des agonistes des récepteurs au GLP-1, de cellules épithéliales ou du pancréas exocrine, ou encore des lignées cellulaires canalaires pancréatiques humaines et du rat, déclenche leur conversion en cellules semblables aux cellules des îlots produisant et sécrétant de l'insuline de manière glucose-dépendante. De même, le GLP-1 accélère la différenciation et la maturation des cellules des îlots fœtaux humaines et porcines. Le GLP-1 est aussi capable de préserver la morphologie, d'augmenter la sécrétion d'insuline glucose dépendante, et d'inhiber l'apoptose chez des îlots fraîchement recueillis et isolés chez l'homme.

De façon synthétique, les agonistes du GLP-1 sont capables de préserver la masse des cellules bêta par

1) interaction directe entre le récepteur aux GLP-1 des cellules bêta pancréatiques ou des précurseurs des îlots, et l'activation du signal de transduction qui modifie la prolifération des cellules bêta et leur apoptose, et/ou

2) en réduisant l'élévation du taux de glucose circulant et d'acides gras libres pour ainsi protéger de manière indirecte les cellules bêta d'un environnement métabolique délétère.

6.2. Système nerveux central et périphérique

Les récepteurs au GLP-1 ainsi que les fibres nerveuses contenant du GLP-1 sont représentées au sein de régions du système nerveux central régulant diverses aires de fonctions homéostatiques telles que le comportement alimentaire, la motilité gastrique, la glucorégulation, et la fonction cardiovasculaire.

L'administration périphérique d'agonistes du GLP-1 déclenche la sensation de satiété, diminue la consommation énergétique, et conduit à la perte de poids aussi bien chez les sujets sains que chez les personnes diabétiques ou obèses.

Le GLP-1 et l'exendin-4 sont des molécules relativement petites diffusant rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique, accédant ainsi directement au niveau du système nerveux central. Ainsi, les agonistes du GLP-1 pourraient réduire la prise alimentaire par interaction directe avec les récepteurs au GLP-1 situés au niveau des centres hypothalamiques du système nerveux central, ce qui a pour conséquence de réduire l'appétit. De même, les agonistes du GLP-1 pourraient, de manière indirecte modifier la prise alimentaire grâce à leur capacité d'inhibition de la vidange gastrique (voir plus loin), conduisant ainsi à une distension de l'estomac associée à une sensation de satiété.

Bien que les récepteurs au GLP-1 dans le système nerveux central puissent être activés aussi bien par le GLP-1 produit dans les intestins que celui se trouvant dans le système nerveux central, l'importance relative du périphérique sur le central, pour le GLP-1, vis-àvis de la régulation du comportement alimentaire n'est pas connue.

Les agonistes du GLP-1 seront aussi médiateurs sur la sécrétion d'insuline de manière indirecte, en passant par un mécanisme neuronal. Il a été estimé que plus de 50% du GLP-1 sécrété était inactivé par les DPP-4 au moment de son relargage au niveau des cellules L de l'intestin, tandis que la majeure partie de la forme restante, le peptide encore dans sa forme intacte, sera quant à elle inactivée au moment de son passage dans le foie, avec donc seulement une petite partie de GLP-1 intact quittant le pancréas finalement sous sa forme

d'origine bioactive, intacte. Ce qui laisse à croire à l'hypothèse qu'un dérivé du GLP-1 intestinal doit jouer le rôle d'un intermédiaire neuronal local, permettant de relayer le signal au pancréas. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'on puisse voir s'exprimer des récepteurs au GLP-1 au niveau des cellules ganglionnaires du pneumogastrique efférent.

Le GLP-1 est considéré comme un important modulateur de l'homéostasie du corps entier concernant le glucose.

Les agonistes du GLP-1 vont également exercer des actions proliférative, néogénique, et anti-apoptotique sur les cellules neuronales

Les voies dépendantes des récepteurs au GLP-1 peuvent aussi être importantes pour l'apprentissage et la mémoire. Par exemple, l'administration d'agonistes du GLP-1 améliore l'apprentissage chez le rat. En fin de compte, il a été proposé que les agonistes du GLP-1 puissent devenir une alternative thérapeutique dans le traitement des troubles neurodégénératifs et autres désordres neurologiques, et notamment pour la neuropathie périphérique du diabétique.

6.3. Système gastro-intestinal

6.3.1. Action sur la vidange gastrique et la sécrétion d'acide

Les agonistes du GLP-1 montrent un potentiel inhibiteurs sur la sécrétion d'acide et la vidange gastrique stimulées par la pentagastrine ou par les repas. Le ralentissement de la vidange gastrique atténue l'augmentation des taux de glucose sanguins postprandiaux en ralentissant le transit des nutriments depuis l'estomac jusqu'au petit intestin et contribue à la normalisation des taux de glucose sanguins chez les patients atteints de diabète de type 2 suite à une administration exogène de GLP-1. Le GLP-1 ralentira également la motilité intestinale (d'où diarrhée ou constipation possible).

L'inhibition de la vidange gastrique contribue également à des réductions des taux de glucose sanguins postprandiaux, après administration de GLP-1, chez les patients diabétiques de type 1.

Cet effet de réducteur de glycémie postprandial du GLP-1 est souvent associé avec des taux réduits, plutôt qu'augmentés, d'insuline postprandiale. De fait, il a été proposé que l'effet sur la vidange gastrique dû aux agonistes du GLP-1 puisse, en réalité, être plus important que leur effet incrétine sur les cellules β , au vu du contrôle du glucose dont la sécrétion est stimulée suite au repas.

Les agonistes du GLP-1 inhibent la vidange gastrique et la sécrétion d'acide via des mécanismes complexes. Les récepteurs au GLP-1 sont exprimés dans l'estomac au niveau des cellules pariétales gastriques, suggérant que les agonistes du GLP-1 sont capables d'inhiber la vidange gastrique ainsi que la sécrétion d'acide par des voies directes. De plus, même si le GLP-1 et l'exendin-4 peuvent directement accéder au système nerveux central depuis la périphérie, une administration intrapéritonéale d'une grande partie d'agonistes du récepteur au GLP-1 liés à l'albumine active les neurones du système nerveux central auxquels sont couplées la motilité gastro-intestinale et l'inhibition de la vidange gastrique, ce qui souligne l'importance des voies neuronales ascendantes pour l'action des agonistes du GLP-1 concernant le contrôle de la vidange gastrique. Collectivement, les données expérimentales indiquent que l'effet inhibiteur du GLP-1 sur la vidange gastrique et la sécrétion d'acide est relayé par le nerf vague et met en jeu les récepteurs au GLP-1 localisés au niveau du système nerveux central et/ou sur les fibres afférentes du nerf vague qui relayent l'information sensorielle au tronc cérébral.

6.3.2. GLP-1 et la satiété⁶⁴

Rôle périphérique du GLP-1 dans la réduction de la prise alimentaire

Le GLP-1 réduit la prise alimentaire suite à une administration périphérique, intraveineuse ou centrale, mais les rôles respectifs des récepteurs périphériques et centraux dans les actions du GLP-1 endogène intestinal restent non-clarifiés. Toutefois, les données suggèrent que l'action satiétogène des dérivés du GLP-1 se fait par des récepteurs périphériques.

_

⁶⁴ (Dailey et Moran 2013)

La dégradation rapide du GLP-1 se produisant très vite après son relargage dans les capillaires des intestins appuie l'idée que le GLP-1 agirait localement via des neurones entériques ou vagaux, mais où précisément, ceci reste non-résolu.

- Rôle central du GLP-1 dans la réduction de la prise alimentaire

Même si le GLP-1 périphérique agit localement sur les neurones entériques ou du nerf vague, des réponses neuronales en aval et hormonales activent certainement beaucoup de circuits menant au cerveau pour affecter la prise alimentaire. Même si le GLP-1 périphérique et le GLP-1 central utilisent tous deux des mécanismes cérébraux pour inhiber l'alimentation, différents substrats neuronaux semblent être impliqués.

Des injections centrales de GLP-1 inhibent la prise alimentaire et cet effet central ne requiert pas la présence d'aliments dans l'estomac ou une inhibition de la vidange gastrique. Le noyau moyen du tractus solitaire du tronc cérébral (NTS) a été suggéré comme principal site d'action du GLP-1. Ce qui voudrait dire que le GLP-1 endogène produit exclusivement dans le NTS pourrait agir sur les récepteurs au GLP-1 dans ce même noyau. Une telle boucle de rétrocontrôle locale peut jouer un rôle précis dans la satiété, mais il ne s'agit que d'une part du processus complet impliquant le cerveau.

6.4. Système cardiovasculaire

Les récepteurs au GLP-1 sont exprimés, aussi bien chez l'homme que chez le rongeur, au niveau du cœur, sans savoir l'identité du type cellulaire spécifique exprimant ces récepteurs. Ils sont aussi présents dans le noyau du tractus solitaire et l'area postrema, régions du système nerveux central régulant la fonction cardiovasculaire. L'administration intraveineuse d'agonistes des récepteurs au GLP-1 augmente les pressions systoliques, diastoliques, la pression artérielle moyenne, ainsi que la fréquence cardiaque chez les rongeurs, et augmente la fréquence cardiaque chez les veaux. Les effets stimulants des agonistes du GLP-1 chez le rat au niveau du système cardiovasculaire arrivent indépendamment des catécholamines et sont bloquées par l'administration centrale ou périphérique d'un antagoniste des récepteurs au GLP-1 l'exendin (9-39) suggérant que les agonistes du récepteur au GLP-1 mènent leurs actions sur le système cardiovasculaire par des mécanismes à la fois centraux et périphériques

Le GLP-1 manifeste aussi des effets cardio-protectifs chez des modèles expérimentaux de blessure cardiaque ou d'insuffisance cardiaque. Les études utilisant des préparations de cellules cardiaques isolées ont montré que le GLP-1 avait des effets protectifs sur le cœur. En effet, il réduit la taille des infarctus et augmente la fonction ventriculaire gauche. Il augmente la recapture du glucose par le muscle myocardique suite à une ischémie reperfusée chez les cœurs de rats isolés.

Les effets bénéfiques du GLP-1 sur la fonction cardiovasculaire se retrouvent chez des patients humains. Une perfusion de 72h de GLP-1 chez des personnes atteintes d'un infarctus aigu du myocarde et ayant subi une angioplastie améliore les fonctions ventriculaires gauche régionale et globale et est associée avec un taux de mortalité hospitalier réduit et une durée d'hospitalisation réduite.

Toutefois, il n'est pas encore connu que les effets du GLP-1 sur les paramètres cardiovasculaires soient dus directement à une interaction avec des récepteurs au GLP-1 situés au niveau du cœur ou indirectement via à des améliorations des taux de glucose, de l'insuline, d'acides gras libres via le GLP-1.

6.5. Muscle, tissu adipeux, foie

Le GLP-1 inhibe la production de glucose hépatique et stimule la recapture de glucose dans les muscles et les graisses.

Le fait que ses agonistes soient capables ou pas d'influencer la mise à disposition du glucose et la sensibilité à l'insuline et, ce indépendamment de l'insuline ou du glucagon, n'est pas clair, puisque il existe une évidence expérimentale conflictuelle concernant la présence des récepteurs au GLP-1 dans les tissus ciblés.

En fin de compte, il a été proposé que chacune des actions dépendantes du GLP-1 dans ces tissus soit sans doute relayée par un deuxième médiateur ou apparenté au récepteur au GLP-1.

7. Actions potentielles de son métabolite : GLP-1 (9-36) NH₂

Le GLP-1 (9-36) NH2 est le principal métabolite du GLP-1 in vivo; parce que les taux de GLP-1 (9-36) NH2 sont plus importants que pour la forme bioactive intacte de GLP-1, il est intéressant de déterminer les fonctions possibles de ce peptide in vivo.

En synthétisant toutes les données disponibles à ce jour, l'importance biologique du GLP-1 (9-36) NH2 sur le respect de la glycorégulation demeure obscure.

Il est intéressant de noter que des études sur des chiens souffrant de cardiomyopathie dilatée, perfusés pendant 48 heures de façon continue avec du GLP-1 (9-36) NH2 montrent des effets mimant les effets du GLP-1 natifs par une réduction significative de la pression diastolique ventriculaire gauche, et une augmentation de la contractilité ventriculaire gauche, la production cardiaque et la recapture myocardique de glucose. Bien que ces études ne déterminent pas si les effets du GLP-1 (9-36) NH2 sont relayés via les récepteurs connus au GLP-1, elles alimentent le concept que le GLP-1 (9-36) NH2 (et possiblement le GLP-1) pourrait exercer ses actions sur le système cardiovasculaire via un unique récepteur.

8. Autres effets après administration d'incrétines.

8.1. Effets indésirables gastro-intestinaux⁶⁵

Les plus fréquents sont les nausées et les diarrhées, classés comme très fréquents (≥1/10). Sont classés comme fréquents les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et les dyspepsies (≥1/100 et <1/10).

Ces effets peuvent être plus fréquents en début de traitement, leur intensité et leur fréquence s'atténuent en quelques jours à quelques semaines par la suite.

Certaines populations semblent davantage touchées : les personnes âgées de plus de 70 ans et les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (≤60 à 90 mL/min).

^{65 (}Avignon et Sauvanet 2010)

8.2. Poids 66

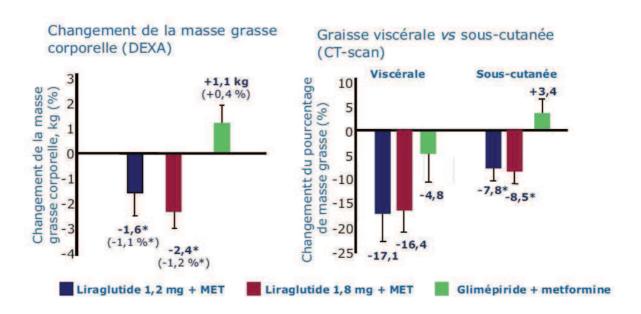
L'effet positif sur le contrôle glycémique du Liraglutide s'accompagne d'une perte de poids significative, de l'ordre de 1,0 à 2,8kg en moyenne. A noter qu'elle est plus marquée chez les personnes dont l'IMC est élevé à l'inclusion. Elle survient dans les 8 semaines suivant l'instauration du traitement et se maintient par la suite. Dans l'étude LEAD 3, la plus longue (52 semaines), une analyse a été réalisée afin de déterminer si les nausées persistantes, effet indésirable le plus rapporté pour le Liraglutide, étaient un facteur intervenant dans la réduction pondérale. Les variations de poids ont été analysées selon différentes durées de nausées persistantes et selon leur moment d'apparition au cours du traitement par Liraglutide. Les conclusions de cette étude expliquent qu'il n'y a aucune relation entre les effets indésirables gastro-intestinaux et la perte de poids observée même si les patients présentant des nausées persistantes ont eu, en moyenne, une perte de poids plus importante.

Autre chose a pu être conclu en compilant grâce à une méta-analyse, les données des six études LEAD : l'effet du Liraglutide sur la diminution du taux d'Hb1AC était indépendant de la catégorie de perte de poids (p=0,71).

Un dernier détail est à préciser : à quel niveau se fait la perte de poids ? La composition corporelle, mesurée par absorpiométrie biphotonique (DEXA) à 8 semaines, lors d'une étude préliminaire menée sur 33 patients atteints de DT2 en 2004, montrait, sous Liraglutide, plutôt une évolution vers la diminution de la masse grasse totale et vers l'augmentation de la masse maigre totale, par comparaison au groupe placebo, alors que la dépense énergétique totale des 24 heures n'est pas différente. Concernant les résultats obtenus lors des études LEAD 2 et LEAD 3, il est conclu que la réduction pondérale sous Liraglutide concerne préférentiellement la masse grasse (viscérale et sous-cutanée), pour 89% environ de la perte de poids, avec un possible effet associé de réduction de la stéatose hépatique.

-

^{66 (}Avignon et Sauvanet 2010)



Moyenne \pm esm ; *p < 0,05 vs glimépiride + metformine (MET) ; n = 160.

Figure 26 - Changements observés pour la masse grasse corporelle totale, en pourcentage du poids corporel (mesure par absorptiométrie biphotonique, DEXA) et variations du pourcentage de la graisse viscérale et de la graisse sous-cutanée abdominale (mesure par tomographie computérisée, CT-scan), selon le groupe de traitement, dans l'étude de 26 semaines, LEAD 2.67

La perte de poids chez trois quart des individus inclus dans les études du programme LEAD conduisit à une étude pilote en 2009 chez des sujets adultes obèses non-diabétiques. Cette étude en double aveugle incluant 564 adultes d'âge moyen 45-47 ans, obèses (IMC 30-40 kg/m²; en moyenne 35 kg/m²), non-diabétiques, randomisés en six groupes parallèles, en addition au régime hypocalorique et à l'activité physique. Les résultats publiés sur les données des 20 premières semaines de traitement montrèrent une réduction de poids très significative sous Liraglutide vs placebo. La perte de poids y est décrite comme dose dépendante.

_

⁶⁷ (Avignon et Sauvanet 2010)

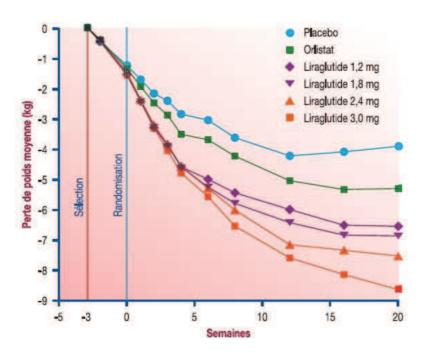


Figure 27 - Evolution pondérale chez des sujets obèses non-diabétiques, au cours d'une étude contrôlée de 20 semaines, selon les groupes de traitement randomisés : Liraglutide 1,2mg (n=95), Liraglutide 1,8mg (n=90), Liraglutide 2,4mg (n=93) ou Liraglutide 3mg (n=93), une injection sous-cutanée/jour ; orlistat 120mg 3×/jour (n=95).⁶⁸

8.3. Pression artérielle⁶⁹

Une méta-analyse de 2009 concernant les études LEAD a permis de compiler les données concernant les pressions artérielles de 2783 patients DT2.

La pression systolique est diminuée chez les patients sous Liraglutide contrairement aux patients sous placebo. Cet effet semble toutefois apparaître seulement chez les patients chez qui la pression systolique n'excédait pas, à l'origine, 120 mmHg. La pression artérielle diastolique, elle, apparaît peu modifiée.

Cette observation a été faite dès les 2 premières semaines suivant l'instauration du traitement, et ce avant toute perte de poids significative et se maintient tout au long de l'étude. Cet effet semble donc indépendant, au moins partiellement, de la perte de masse corporelle.

_

^{68 (}Avignon et Sauvanet 2010)

⁶⁹ (Avignon et Sauvanet 2010)

Cette méta-analyse conclue également que les données tendent plutôt vers un effet dit de classe des analogues du GLP-1 sur la pression artérielle systolique, plutôt qu'un effet propre au Liraglutide ou à l'exénatide.

8.4. Cardiovasculaires⁷⁰ ⁷¹

Alors que le risque cardiovasculaire n'avait pas été spécifiquement rapporté dans chacune des études LEAD, une méta-analyse des six études LEAD a montré que le traitement par Liraglutide améliorait les marqueurs biologiques du risque cardiovasculaires tels que les peptides natriurétiques cérébraux, la protéine C réactive.

Une étude publiée dans *The Lancet* le 12 janvier 2013 comparait l'exénatide et le Liraglutide. En conclusion de l'étude, le risque cardiovasculaire a été évoqué ainsi : pas de différences dans les mesures des facteurs de risque cardiovasculaires entre l'exénatide sous sa forme injectée une fois par semaine et le Liraglutide injecté une fois par jour. Les deux groupes de patients ont montré les mêmes diminutions de la pression systolique ainsi que des peptides natriurétiques cérébraux, mais pas de la pression diastolique ni de la protéine C réactive. Les paramètres lipidiques ne diffèrent pas non plus de manière significative d'un groupe à l'autre.

L'étude LEADER® (Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) ainsi que l'étude EXSCEL (Exenatide Study for Cardiovascular Event Lowering) ont pour but de définir et de confirmer la sécurité cardiovasculaire du Liraglutide et de l'exénatide respectivement, et d'étudier leur capacité à réduire les évènements cardiovasculaires.

Trois autres recherches, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and diamicroN Controlled Evalutation), et VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), n'ont pas trouvé de réduction significative des pathologies cardiovasculaires suite à un intensif contrôle glycémique. L'étude ACCORD a dû être stoppée de façon précoce du fait d'un plus fort taux de mortalité

-

⁷⁰ (Bode 2012)

⁷¹ (Buse et al. 2013)

avec un traitement intensif comparé à un traitement standard, bien que la potentielle cause d'augmentation de la mortalité reste difficile à démontrer.

8.5. Cancer: thyroïde et pancréas⁷²

Dans l'étude LEAD-6, les taux de calcitonine vont décroissants. Cependant, la FDA a noté un pourcentage de cancers de la thyroïde papillaire (un type de cancer de la thyroïde malin non-associé à la calcitonine) de 1,8% chez les patients sous Liraglutide contre 0,9% traités par exénatide sur 1000 patients exposés par an, ce qui a été récemment mis à jour pour passer de 1,6% contre 0,6% (FDA, 2009). Se pose alors la question de l'intérêt du dosage de la calcitonine de manière systématique dans la prédiction des cancers de la thyroïde. La surveillance de la calcitonine n'est pas recommandée parce qu'il n'existe aucune évidence que cela réduise la mortalité causée par le carcinome médullaire de la thyroïde, hormis dans sa forme familiale.

Les données cliniques ne démontrent aucune relation entre le traitement par agonistes du récepteur du GLP-1 avec la concentration en calcitonine ni avec la survenue des carcinomes médullaires de la thyroïde. Toutefois, lors des études à venir à long terme, la concentration en calcitonine et les anomalies de la thyroïde devront être contrôlées de près.

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMEA), les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment dans les études cliniques sont les néoplasies thyroïdiennes, l'augmentation de la calcitonine et les goitres.

Un suivi particulier concernant les cancers thyroïdiens a été intégré dans le Plan de Gestion de Risque européen parmi le suivi de certains évènements particuliers. De même, les Autorités de santé européennes ont ajouté une phrase d'information concernant ce risque de cancer dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), au niveau des « mises en garde et précautions d'emploi ». Aux Etats-Unis, la FDA (Food Drug Administration) a demandé que des études animales additionnelles soient réalisées, ainsi que la tenue d'un registre de cancers destiné à suivre l'incidence annuelle de cancer médullaire de la thyroïde durant les dix à quinze années à venir.

⁷² (De Block et Van Gaal 2009)

8.6. Pancréatites

L'utilisation des analogues du GLP-1 a été signalée comme à risque de pancréatite, cependant il est difficile d'estimer la fréquence de ce risque compte tenu de la rareté des cas publiés.⁷³

Plusieurs études parlent du risque de pancréatite lié aux incrétines. Il est à remarque tout de même la prédisposition des diabétiques à la pancréatite de manière inhérente à leur état en lui-même.

Il y a très peu de données cliniques concernant l'incidence des pancréatites chez les patients atteints d'un diabète de type 2. Toutefois, il est suggéré que les personnes diabétiques, généralement en surpoids ou obèses, ont 2,8 fois plus de risque de développer une pancréatite et 1,9 fois plus de risque de développer une maladie des voies biliaires.⁷⁴

Dans son étude publié par JAMA International Medicine, Sonal Singh remarque en effet que le risque initial pour un diabétique de type 2 de développer une pancréatite est de 0,3%. Toutefois, il conclue sur le fait que les thérapeutiques analogues du GLP-1 double ce risque pour l'amener à 0,6%. Singh note que la population diabétique de sa cohorte semble deux fois plus sujette aux hospitalisations pour pancréatites aigues et ce dans les 60 jours suivant la première prise du traitement.⁷⁶

Une analyse publiée par la FDA a montré un pourcentage de pancréatites de 2,2% chez les patients traités par Liraglutide contre 0,6% chez les patients non-traités par Liraglutide sur 1000 patients exposés par an (FDA 2009).

Une autre étude a été citée par la revue BMJ menée par l'*Institute for Safe Medication Practices*, une organisation américaine à but non lucratif promouvant la sécurité d'utilisation des médicaments et a été rapportée à la FDA. Cette étude s'est étendue du 1^{er} juillet 2011 au 30 juin 2012 et a concerné cinq thérapeutiques basées sur l'effet incretin : exénatide, liraglutide, sitagliptine, saxagliptine et linagliptine, utilisées pour faire diminuer

⁷³ (Bourezane et al. 2012)

⁷⁴ (Kazakos 2011)

⁷⁵ (Avignon et Sauvanet 2010)

⁷⁶ (Cohen 2013b)

le taux de glycémie. Ces traitements ont été comparé avec un groupe contrôle recevant d'autres thérapeutiques utilisées dans le traitement du diabète de type 2 : trois sulfonylurés et la metformine, mais aussi d'autres médicaments pour d'autres motifs.

L'analyse de l'institut en question dans l'article, publiée dans son rapport Quaterwatch, a trouvé que les médicaments injectables aboutiraient 28,5 fois (95% intervalle de confiance entre 17,4 et 46,4 fois) à un rapport de déclaration de pancréatite comparé au groupe contrôle. Les 3 médicaments per os, eux, interviendraient 20,8 fois (12,6 à 34,5) dans les rapports de pancréatiques. Les 2 injectables et les 3 agents oraux semblent augmenter les chances de cancers pancréatiques – 23,3 (5,7 à 95,1) et 13,5 (3,1 à 58,5) respectivement – comparé au groupe contrôle.⁷⁷

La pancréatite aigüe a pu être également observée chez des patients traités par exénatide. A savoir si l'association est causale et s'il s'agit d'un effet de classe des analogues du GLP-1 n'est pas clair. Cela ne peut être ni infirmé ni affirmé.

Il est recommandé de ne pas administré d'analogues de GLP-1 aux patients à risque de pancréatites (par exemple, avec cholécystolithiase, alcoolisme, ou hypertriglycéridémie).⁷⁸ De même, le libellé même de l'AMM Européenne du Liraglutide stipule que les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aigüe, à savoir une douleur abdominale intense et persistante.

Les thérapeutiques capables d'induire des pancréatites sont relativement rares, avec une incidence estimée à 0,1 à 2 %.

Le moment de départ de la pancréatite peut varier de quelques semaines à quelques mois d'exposition, probablement à cause de l'accumulation de métabolites toxiques.

En novembre 2011, un cas de pancréatite aiguë nécrosante de survenue tardive sous Liraglutide a été déclaré au Département de pharmacovigilance du CHU Saint Jacques de Besançon. Selon ce centre, le Liraglutide est probablement responsable de la pancréatite chez ce patient de 63 ans. Plusieurs arguments sont mis en avant comme par exemple le manque d'évidence pour une autre cause. En effet, ont été écarté notamment

⁷⁷ (Cohen 2013a)

⁷⁸ (De Block et Van Gaal 2009)

l'hypertriglycéridémie, l'intoxication alcoolique, des calculs, des anomalies biliopancréatiques, éléments fondés sur écho-abdominale, endoscopie, IRM, CT-scan et échoendoscopie. De même, les traitements chroniques du patient instaurés déjà depuis quelques années voire plus pour certains, traitements qui auraient pu provoquer la pancréatite comme l'aspirine, la metformine, le rosuvastatine, le gliclazide et l'amlodipine, ont toujours été bien toléré. Enfin, chronologiquement, le délai d'apparition de 11 mois s'accorde avec la littérature (entre quelques semaines à quelques mois). L'arrêt du Liraglutide a engendré une diminution des enzymes pancréatiques, coïncidant avec le temps nécessaire à l'épuration biologique totale de la molécule. Selon eux, l'aggravation de la pancréatite est sans doute secondaire à une augmentation de la dose en Liraglutide (passage de 1,2 mg à 1,8 mg) 1 mois avant l'admission de novembre 2011. Il est intéressant de noter que le passage à 1,8 mg est motivé par une augmentation de l'hémoglobine glyquée (de 6,7% à 8,7%) et ceci sans cause connue de déséquilibre du diabète (pas de changements d'habitudes alimentaires, pas de problème de compliance au traitement). En effet, l'hyperglycémie est le signe biologique qui peut être une partie de la représentation de la pancréatite aigüe.

Autre remarque rapporté lors de cette étude de cas : les cas de cytolyse et de cholestase concomitants avec la blessure pancréatique et la diminution des paramètres biologiques hépatiques après suspension du Liraglutide est intrigant et laisse émerger des questions sur le rôle du médicament dans l'évènement de la blessure hépatique.

En fin de compte, le potentiel mécanisme des pancréatites associées aux analogues du GLP-1 est actuellement peu clair (mais suggéré par des modèles animaux).⁷⁹

Le Plan de Gestion de risque européen intègre, notamment par la mise en place de six études, un suivi plus particulier de certains types d'évènements, dont entre autres, celui des pancréatites. La FDA, quant à elle, a demandé à ce qu'une étude mécanistique chez l'animal soit réalisée, ainsi qu'une étude de surveillance pharmaco-épidémiologique postmarketing sur la base des données qui seront recueillies par les bases de données des systèmes d'assurance médicale aux Etats-Unis.

⁷⁹ (Bourezane et al. 2012)

8.7. Avis des autorités et des revues spécialisées

La FDA a décidé, en 2013, d'évaluer des données émanant de chercheurs indépendants indiquant que les analogues du GLP-1 pourraient faire courir un risque de pancréatite ou de lésions pancréatiques précancéreuses. Elle assure toutefois qu'aucune conclusion ne peut être apportée pour l'instant.

Ces données sont basées sur l'observation d'un petit nombre de tissus pancréatiques prélevés chez des patients décédés suite à une cause inconnue. La FDA demande à ces chercheurs de fournir davantage d'informations concernant les méthodes de prélèvements et les moyens d'études afin qu'elle puisse mener ses propres investigations à ce sujet.

Cette requête de la FDA est arrivée deux semaines après une publication dans JAMA Internal Medicine montrant que le risque de pancréatite aigüe chez les patients sous exénatide et sitagliptine est doublé par rapport aux personnes sous d'autres antidiabétiques, même si le risque absolu reste faible. Ces médicaments portent déjà des avertissements concernant le risque de pancréatite.

Le BMJ a contacté alors des compagnies commercialisant ou ayant commercialisé des thérapeutiques liées au GLP-1 comme Novo Nordisk, Eli-Lilly, Boehringer Ingelheim, Sanofi, et Merck, et tous confirment qu'ils n'ont fait aucun tests sur échantillons de tissus humains jusqu'à présent (article en date du 23 mars 2013). Toutefois, une femme du laboratoire Novo Nordisk a dit au journal BMJ que des études cliniques ont montré l'efficacité et la sécurité d'un autre médicament de cette classe thérapeutique, le Liraglutide, chez des patients diabétiques de type 2.

Une porte-parole de l'Agence Européenne du Médicament a confié à BMJ que l'agence avait fait la demande auprès de la FDA d'obtenir les données complètes envoyées par les chercheurs afin de statuer au plus vite au sujet de ces thérapeutiques.

Concernant le risque de cancer, une étude controversée (pour méthodologie qualifiée d'inappropriée et de faible), le risque imputé chez l'animal pourrait bien se retrouver chez l'homme. L'EASD (European Association for the Study of Diabetes) a démenti leur propos soutenant que : « dans le cadre du bon usage des thérapies basées sur l'effet incrétine, il n'y a aucune évidence définitive pointant un risque augmenté de cancer. » Même si le

débat reste non-clos, les autorités concernées, aux Etats-Unis et en Europe, ont inclus des avertissements au sujet du risque de pancréatites chez tous les traitements basés sur l'effet incretin.80

9. Activité des incrétines et études LEAD

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du Liraglutide obtenue pour l'Europe mais aussi pour les Etats-Unis repose sur un large programme clinique international de phase 3, LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), programme concernant 4400 diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (taux d'Hb1AC de 7,0-7,5% à 10,0-11,0%, selon les études) dont plus de 800 étaient âgés de 65 ans ou plus. Six études sont inscrites dans ce programme, et ont eu pour but d'évaluer le Liraglutide et son intérêt sur le contrôle glycémique, l'évolution pondérale, la pression artérielle entre autres, à tous les stades de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

Toutes les études avaient une même méthodologie et les mêmes critères d'évaluation. Pour critère d'évaluation principal, on note le contrôle glycémique. Secondairement, sont entrés en jeu le poids corporel ainsi que la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale et la pression artérielle. Ont été également évalués les profils glycémiques, la fonction bêtacellulaire, l'insulinorésistance grâce à l'HOMA (Homeostasis Model Assessment), les lipides, les marqueurs de risque cardiovasculaire, la microalbuminurie, etc.

L'évaluation de la sécurité d'emploi incluait l'incidence des épisodes d'hypoglycémie, la formation d'anticorps anti-Liraglutide, l'évaluation clinique, bilans sanguins et urinaires de routine, avec recueil d'effets indésirables.

Nous n'entrerons pas dans le détail des résultats de ces études, toutes publiées. Globalement, les patients concernés par ces études sont jeunes (moyenne d'âge entre 50 et 55 ans) et obèses (IMC moyen de 30 à 33 kg/m2). Les études en bithérapie et trithérapie ont démontré que la prise en charge par des associations réalisées avec le Liraglutide permettaient une meilleure amélioration statistiquement et cliniquement significative du

^{80 (}Lind 2012)

contrôle glycémique par rapport au placebo, ce qui amène un plus grand nombre de patients à atteindre les objectifs d'Hb1AC fixés par les autorités de santé.

Il est important de rappeler également que le traitement par Liraglutide en monothérapie n'a pas été retenu par l'AMM européenne.

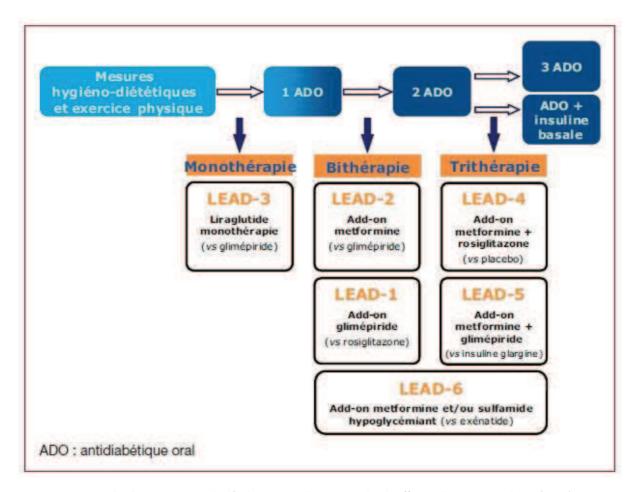


Figure 28 - Liraglutide : programme de développement clinique Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD). Les six études (LEAD-1 à LEAD-6) de ce programme s'inscrivent dans la stratégie thérapeutique préconisée par les recommandations Afssaps-HAS pour le traitement médicamenteux du diabète de l'époque.⁸¹

^{81 (}Avignon et Sauvanet 2010)

10. Incrétines et incrétino-mimétiques comme agents thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2.82

10.1. Agonistes du récepteur au GLP-1.

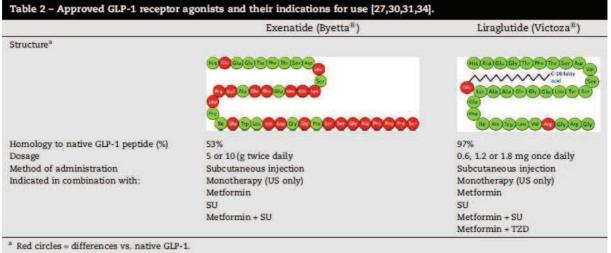
Chez les individus sains, l'action des hormones incrétines GLP-1 et GIP contribue pour plus de 60% de la sécrétion d'insuline suite à une prise orale de glucose.

Chez les individus diabétiques de type 2, l'effet incrétine est détérioré et l'activité des hormones incrétines réduite.

Des études chez l'animal ont démontré que l'administration de GLP-1 natif réduit les taux de glucose sanguins de manière glucose-dépendante, améliore la fonction des cellules bêta ainsi que leur masse, retarde la vidange gastrique, améliore la sensibilité à l'insuline et a des effets cardio-protectifs directs. Ces études ont mis en lumière le rôle potentiel du GLP-1 dans l'une des principales pathologies chroniques humaines : le diabète de type 2. En fait, des études cliniques précoces ont montré qu'une perfusion de GLP-1 natif diminuait les taux de glucose sanguins chez les diabétiques de type 2. Toutefois, le GLP-1 dans sa forme d'origine, a une demi-vie très courte (moins de 2 min) puisqu'il est rapidement dégradé par la DPP-4 dans la circulation sanguine. Le GLP-1 natif ne peut dont pas avoir, de lui-même, de potentiel en thérapeutique de façon pratique, puisqu'il faudrait l'administrer en permanence via une perfusion constante. C'est pourquoi, de nombreux efforts de recherche ont été focalisés à améliorer les propriétés pharmacocinétiques des analogues du GLP-1.

^{82 (}Marre et Penfornis 2011)

Tableau 18 - Agonistes des récepteurs au GLP-1 approuvés et leurs indications.⁸³



10.1.1. L'exénatide (ou exendin-4)

Il n'est pas formellement considéré comme un analogue du GLP-1 parce que sa séquence peptidique ne provient pas de modifications chimiques de la structure du GLP-1. Il s'agit d'un agoniste du récepteur au GLP-1, isolé à la base du venin d'un Gila Monster, partageant 53% d'homologie dans sa séquence de peptides avec le GLP-1 natif. Il est résistant à la DPP-4 parce qu'il porte une glycine à la place de l'alanine en l'avant dernière position à l'extrémité N-terminale et manifeste les activités semblables à celles du GLP-1 avec une demi-vie augmentée (env. 3h). Un traitement par exénatide a été associé à une augmentation postprandiale d'insuline et une décroissance des taux de glucagon, engendrant ainsi une réduction de la glycémie postprandiale.

10.1.2. Le Liraglutide (NN2211)

Il partage quant à lui 97% d'homologie avec le GLP-1 natif. Il s'agit d'un analogue synthétique du GLP-1 étudié pour dépasser la très petite durée de survie de la forme native face à l'activité de la DPP-4. L'acylation par une chaîne d'acide gras promeut sa liaison à l'albumine, et donc réduit l'accès à son extrémité N terminale pour la DPP-4 autorisant ainsi un échappement de la molécule à la filtration rénale. Combiné à une absorption retard au point d'injection, ceci produit un analogue stable avec une demi-vie d'élimination de plusieurs heures chez l'homme, conférant un profil pharmacologique autorisant une

^{83 (}Marre et Penfornis 2011)

injection par jour.⁸⁴ Il est obtenu par substitution de la Lysine 34 en Arginine, et par addition d'un acide gras en C16 en position 26 utilisant un acide y-glutamique comme espaceur.

Les données de structure-activité appuyant les modifications spécifiques dans la molécule de Liraglutide sont rapportées par Knudsen et al (en 2000) et Madsen et al (en 2007). Knudsen et al ont fait varier la position d'attachement de l'espaceur acide γ-glutamique et l'acide gras en C16, obtenant ainsi des possibilités de demi-vies au-delà de 20h. Madsen et al préparèrent une série d'analogues en faisant varier la longueur et la structure du fragment d'acide gras, préservant la survie des peptides acylés par liaison à l'albumine. Leurs données indiquèrent une relation étroite entre la longueur des acides aminés et la demi-vie, comprise alors entre 0,8h pour un acide gras en C10 jusqu'à 21h pour un acide gras en C18. La force d'affinité pour le récepteur au GLP-1 n'a pas été affecté pour des longueurs de chaîne d'acide gras jusqu'à C16 mais est réduite pour des analogues à chaîne d'acide gras en C18.

Il est administré sous forme de solution isotonique en sous-cutané. Une seule administration par jour est nécessaire grâce à ses caractères pharmacocinétiques : Tmax = 9-13h et T1/2= 13h. La prolongation des concentrations sanguines en Liraglutide est cru pour être dû à la combinaison de plusieurs choses : sa liaison à l'albumine dans la circulation, l'agrégation au site d'injection et la réduction de sa susceptibilité à la dégradation par la DPP-4 (Knudsen et al 1999 ; Steensgaard et al 2008).85

L'usage du VICTOZA® est strictement réservé à l'adulte de plus de 18 ans faute de données. Une étude est actuellement en cours pour des enfants et adolescents (10-17 ans) aux Etats-Unis.

_

^{84 (}Giorgino et al. 2006)

^{85 (}Russell-Jones 2009)

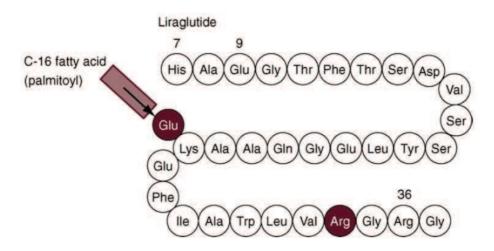


Figure 29 - Structure du Liraglutide, un analogue du GLP-1 humain à 1 seule injection quotidienne.86

10.1.3. Conclusion

Les agonistes des récepteurs au GLP-1 apparaissent comme comblant la plupart des besoins des diabétiques de type 2, en particulier en contribuant à une réduction conséquente et soutenue de l'Hb1Ac. Le faible risque d'hypoglycémie (ce risque restant existant lors d'association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline) et la réduction significative du poids associés à cette nouvelle classe de thérapeutiques peuvent aider à obtenir une meilleure compliance de la part des patients. On augmente dès lors le nombre de patients réussissant à atteindre leurs cibles glycémiques.

Il est à savoir qu'utilisé seul, ce traitement n'engendre pas d'hypoglycémie. En effet, une tentative de suicide au VICTOZA® a été rapporté chez une jeune japonaise de 33 ans atteinte de diabète de type 2. Elle s'était injectée 4 stylos soit 72 mg de Liraglutide en souscutanée. Elle a présenté des symptômes gastro-intestinaux mais pas d'hypoglycémie : le taux de glucose sanguin n'est pas passé en dessous du taux normal à jeun, puisque le Liraglutide agit selon un mécanisme glucose-dépendant.⁸⁷

Ceci, combiné aux bénéfices potentiels sur la fonction des cellules bêta, la pression artérielle et les marqueurs de risques cardiovasculaires peuvent aider à combattre les complications, fréquentes chez le patient diabétique, voire éventuellement peuvent aider à retarder la progression de la maladie. Bien que les agonistes du GLP-1 soient associés à des effets adverses gastro-intestinaux, la nausée est décrite comme étant mineure et

.

^{86 (}Russell-Jones 2009)

^{87 (}Nakanishi et al. 2012)

transitoire. Des agonistes du GLP-1 à injection hebdomadaire sont à l'étude et si leur développement abouti, cela pourrait apporter un confort supplémentaire aux patients diabétiques. Cependant, malgré ce confort apporté, les effets adverses risquent peut être en contrepartie d'être majorés, ou prolongés, ou même qu'il existe des réactions au point d'injection ou encore que la manipulation de ce nouvel agoniste à injection hebdomadaire ne soit pas complexifiée.

Actuellement les recommandations dans le traitement du diabète porte le GLP-1 en second voire en troisième lieu. Toutefois, des études commencent à montrer que ces thérapies jouent un rôle tout au long de la prise en charge thérapeutique du diabète, en particulier aux stades précoces de la maladie, et même à un stade plus avancé, en association avec l'insuline. Etant donné le bénéfice potentiel sur les cellules bêta et sur le système cardiovasculaire observés avec les agonistes du GLP-1, leur utilisation précoce pourrait aider à retarder la progression de la maladie, et même à prévenir le besoin en insuline dans le futur de la maladie. De nouvelles données doivent encore arriver concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces traitements en utilisation clinique.

L'auto-injection en sous-cutané pouvant être un frein à l'utilisation et à la bonne observance du traitement pour cette maladie chronique, un traitement par voie orale deviendrait intéressant à commercialiser. Une formulation orale, très proche de celle du Liraglutide, utilisant la technologie Eligen® (Emisphere Technologies, Etats-Unis), préservant la molécule d'une dégradation par les enzymes digestives, est actuellement en cours chez 155 patients, en Grande-Bretagne. Les résultats de tolérance, d'efficacité et de biodisponibilité permettront de statuer sur l'avenir réel d'une telle forme galénique pour ce principe actif qu'est le Liraglutide.

10.2. Inhibition de l'activité de la DPP-4 pour augmenter l'activité incrétine dans le traitement du diabète de type 2.88

L'autre approche alternative est l'inhibition de la dégradation du GLP-1 endogène par la DPP-4.

_

^{88 (}Suen et Burn 2012)

10.2.1. Sitagliptine

La sitagliptine est le premier inhibiteur oral de l'enzyme DPP-4 approuvé par la FDA dans le traitement du diabète de type 2, en octobre 2006. Dans des études cliniques menées à long terme, elle a fait ses preuves dans la diminution des taux d'HB1Ac, la diminution de la glycémie à jeun et dans l'amélioration dans les oscillations glycémiques post-prandiales.

10.2.2. Saxagliptine,

La saxaglitpine a été approuvé par la FDA en juillet 2009 comme traitement dans le diabète de type 2 ne nécessitant qu'une seule administration de comprimé par jour, tant en monothérapie qu'en association à la metformine, aux sulfonylurés, ou au thiazolidine-diones.

10.2.3. Linagliptine,

Elle a été approuvé par la FDA dans le traitement du diabète de type 2 en 2011. En plus d'une réduction soutenue des taux sanguins d'Hb1Ac, des taux de glucose sanguins à jeun et postprandiaux ainsi que des améliorations de la fonction des cellules bêta ont été démontré.

Une étude récente comparant le Liraglutide avec la sitagliptine dans le traitement du diabète de type 2 chez des patients n'ayant pas un contrôle glycémique satisfaisant sous metformine, a montré que le Liraglutide était supérieur à la sitagliptine quant à la réduction d'HbA1c et la réduction des taux de glucose à jeun mesurées.

Par contre, contrairement aux analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4 sont neutres vis-à-vis du poids et du profil lipidique.

Tableau 19 - Inhibiteurs de la DPP-4 et leurs indications.89

	Sitagliptin (Januvia®)	Vildagliptin (Galvus®) (Europe only)	Saxagliptin (Onglyza®)
Structure			See all
	F NH2 O OF3	OH NC N	OH NH2
Dosage Method of	100 mg once daily Oral	50 mg once or twice daily Oral	5 mg once daily Oral
administration	124	responses	Carlotter
Indicated in	Monotherapy	Metformin	Metformin
combination with:	Metformin	SU	SU
	SU	TZD	TZD
	TZD		
	Metformin + SU		
	Metformin + TZD		

11. Potentiel des incrétines dans le traitement du diabète de type 1.90

Un remède au diabète de type 1 semble hors d'atteinte. Les thérapies basées sur des traitements par incrétines ont fait leurs preuves et ont démontré leur utilité dans la prise en charge du diabète de type 2. Pourtant, les bénéfices potentiels vis-à-vis du diabète de type 1 reste à évaluer. Le GLP-1, en plus de son activité insulinotropique lors d'hyperglycémie, possède des effets bénéfiques par protection face à la détérioration progressive de la fonction β -cellulaire, par la préservation de la masse bêta-cellulaire notamment. Or, le diabète implique une détérioration progressive de la fonction bêta cellulaire et un déclin de masse en cellules bêta. Au moment du diagnostic du diabète de type 1, il ne reste au patient que 10 à 20% de masse fonctionnelle de cellule bêta. Par voie de conséquence, l'amélioration de la fonction bêta cellulaire endogène et/ou la régénération peuvent être une approche intéressante aussi bien dans le traitement du diabète de type 2 Pour le moment, seul le traitement par insuline constitue le traitement de première ligne permettant la survie des individus atteints de diabète de type 1 ainsi que des diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants.

^{89 (}Marre et Penfornis 2011)

⁹⁰ (Suen et Burn 2012)

Pour information, la FDA ne recommande pas encore l'usage concomitant des analogues GLP-1 et de l'insuline.

Des études cliniques supplémentaires ont testé l'hypothèse que l'addition d'analogues du GLP-1 au schéma de traitement au moment d'une transplantation d'îlots, apporterait un bénéfice quant à la préservation de la masse et de la fonction des cellules bêta chez des patients DT1. En effet, une stabilisation significative du contrôle glycémique et de la fonction des îlots transplantés a été démontré avec l'utilisation d'exénatide chez des patients ayant subi une transplantation d'îlots. Toutefois, suite à l'interruption du traitement par exénatide les améliorations observées en tout prime abord de la fonction des cellules bêta n'a pas été maintenu.

Finalement, malgré une approche attrayante pour les patients nouvellement diabétiques de type 1 mais aussi pour les diabètes de type 1 davantage établis, n'importe quelle thérapie basée sur les incrétines peut être entravée par la réponse auto-immune noncontrôlée en cours. C'est pourquoi, tout en n'oubliant pas la sécurité du patient, l'association de thérapies basées sur les incrétines avec soit un antigène émergent spécifique, soit avec des agents modulant la réponse auto-immune et/ou les réponses secondaires inflammatoires et immunitaires, peut-être la clef du développement réussi d'un schéma modifié de traitement pour les diabétiques de type 1. Ceci pourrait voir le jour dans un futur proche.

Le Liraglutide et le traitement de l'obésité 91 12.

Au vu de ses effets sur le poids, il serait envisagé d'utiliser les analogues du GLP-1 comme traitement anti-obésité. Mais parce que le GLP-1 est un acteur clé central dans la régulation des processus digestifs, des précautions sont à prendre concernant son usage dans ce contexte, et particulièrement s'il s'agit de les utiliser sur de longues périodes. Bien sûr, il s'agira tout de même d'instaurer des conditions hygiéno-diététiques satisfaisantes et un sujet diététique. Mais ceci pourrait être une réponse face à l'épidémie mondiale d'obésité.92

^{91 (}Avignon et Sauvanet 2010)

Un programme de développement clinique a été mené depuis à grande échelle. Une nouvelle spécialité a émergé, commercialisée par le laboratoire Novo Nordisk® : SAXENDA®, Liraglutide dosé à 6mg/mL, conditionné en stylo pré-rempli.

La FDA a donné son autorisation pour sa commercialisation le 23 décembre 2014, Santé Canada le 01 mars 2015, et la Commission de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency), quant à elle, donna son accord le 23 mars 2015, délivrant ainsi une autorisation de mise sur le marché dans toute l'Union Européenne suite à son rapport européen public d'évaluation (EPAR).

La dose de 3 mg de Liraglutide a fait l'objet de 3 études de phase 3 incluant près de 4800 personnes obèses ou en surpoids selon la FDA. Cette dose a également été testée dans 5 études principales ayant duré jusqu'à 56 semaines, incluant plus de 5800 patients obèses ou en surpoids, et où le SAXENDA® a été comparé à un placebo pour l'Agence Européenne du Médicament.

Les indications retenues pour ce produit tout récemment mis sur le marché sont très cadrées, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du SAXENDA® :

Ce traitement est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial

- ≥ 30 kg/m² (obésité), ou
- ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Le traitement par SAXENDA® doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

Il est important, tout comme avec le VICTOZA®, d'instaurer le traitement par paliers de 0,6 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg, et ce, pour améliorer la tolérance gastro-intestinale. Si l'augmentation de la dose n'est pas tolérée pendant deux semaines consécutives, il convient d'arrêter le traitement.

SAXENDA® et VICTOZA® contiennent le principe actif à différents dosages, respectivement 3mg et 1,8mg. Toutefois, SAXENDA® n'est pas indiqué dans le traitement du diabète de type 2, puisque la sécurité et l'efficacité du SAXENDA® n'ont pas été établi concernant le traitement du diabète.

La forte incidence des effets adverses rapportés chez des patients sous analogues du GLP-1 fait monter le doute quant à leur utilité dans le traitement pour l'obésité. Les analogues du GLP-1 semblent activer des mécanismes additionnels à ceux activés par le GLP-1 endogène. Le GLP-1 et ses analogues synthétiques partagent en effet un mode similaire d'action et une affinité de liaison similaire aux récepteurs humains du GLP-1, ce qui laisse à croire qu'il semblerait que les effets adverses soient causés par une plus forte stimulation des récepteurs par les analogues à plus longue durée d'action. Comprendre quelles populations de récepteurs sont stimulées par le GLP-1 endogène lors du phénomène de réduction d'appétit peut aider à désigner des thérapeutiques efficaces pour lutter contre l'obésité mais sans les effets secondaires.⁹³

La FDA a noté des effets adverses graves lors des essais menés pendant le développement du produit, tels que quelques cas de pancréatites, de calculs biliaires, d'atteinte rénale, d'augmentation du rythme cardiaque, des pensées suicidaires.

Mais surtout, des tumeurs de la thyroïde ayant été observées chez le rat, la FDA a exigé une black-box sur les boites de SAXENDA®, stipulant que le traitement est contre indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome thyroïdien, ou de syndrome néoplasique endocrinien.

Même si les effets les plus fréquents restent, toujours selon ces essais, la diarrhée, les vomissements, la constipation, les nausées, la baisse d'appétit, des hypoglycémies, qui en somme, sont de moindre gravité, certaines précautions s'imposent. C'est pourquoi, la FDA a tout de même posé des exigences auprès de Novo Nordisk®. Elle exige les études postmarketing suivantes concernant le SAXENDA® :

 Des études cliniques permettant d'évaluer la dose, la sécurité et l'efficacité au sein d'une population pédiatrique;

^{93 (}Dailey et Moran 2013)

- Une étude permettant d'appréhender les effets potentiels sur la croissance, la maturation sexuelle, le développement et le fonctionnement du système nerveux chez le rat;
- L'ouverture d'un registre des cancers médullaires de la thyroïde pour une durée minimale de 15 ans et ce afin de détecter toute augmentation d'incidence de cancer médullaire de la thyroïde liée au SAXENDA®;
- Une évaluation du risque potentiel de cancer du sein sous SAXENDA®;

De plus, la sécurité cardiovasculaire du Liraglutide devra être établie.

La FDA approuve le SAXENDA® sous la condition d'une stratégie d'évaluation et de réduction du risque (Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)) consistant en un plan d'information aux professionnels de santé au sujet des risques sérieux associés au SAXENDA®.

De même, l'Agence Européenne des médicaments a développé un plan de gestion de risque permettant une utilisation aussi sûre que possible. Dans le cadre de ce plan de gestion de risque, des précautions de sécurité ont été incluses dans le RCP et la notice du produit.

13. Futures recherches cliniques en vue d'une meilleure connaissance des incrétines.⁹⁴

Les études rapportant le fait que l'effet insulinotropique du GLP1 est détérioré chez le DT2 suggèrent que certains patients seraient de fait non-répondeurs au traitement par agonistes du GLP-1. En théorie, cela concernerait des patients ayant une résistance dite génétiquement déterminée au GLP-1.

Il serait alors intéressant d'étudier pourquoi ces personnes dotées d'une telle résistance répondent de manière pauvre et insuffisante à la thérapie par incrétines.

⁹⁴ (Ahrén 2013)

De plus, il serait intéressant d'examiner si des sujets dotés d'une résistance au GLP-1 seul ont toujours une réponse intacte au GIP, et si du coup, cela suffirait à stimuler la sécrétion d'insuline, en sachant que dans le cas du DT2, l'action du GIP est détériorée.

Si cela est effectivement le cas, ensuite à voir si l'inhibition de la DPP4, qui a pour conséquence d'augmenter les taux non seulement de GLP1 mais aussi de GIP, diminuerait les taux de glucose chez les patients pourvus d'une résistance au GLP1.

Ceci, finalement, pourrait améliorer la possibilité d'identification des patients qui seraient plus ou moins éligibles à une thérapie par agonistes GLP1 ou inhibiteurs de la DPP4, d'un point de vue physiopathologique.

Les études à venir devront évaluer de manière détaillée la variabilité de la sécrétion des incrétines et de leurs effets et ce de manière corrélée aux sous-groupes de populations de patients DT2. Ensuite, à voir si les résultats obtenus permettent de conclure sur ce qui cause une bonne ou une mauvaise réponse à la thérapie par incrétines. Le tableau ci-dessous liste les sujets spécifiques et majeurs qui devraient être examinés par les futures études dans ce domaine.

Tableau 20 - Sujets principaux des futures recherches cliniques concernant la régulation des incrétines, de la fonction des îlots de Langerhans dans des conditions normales et chez des sujets atteints de diabète de type 2. 95

Topics for future clinical research within the field of incretin regulation of islet function under normal conditions and in type 2 diabetes.

Research project	Research objective	
Mediators of incretin effect	Apart from GIP and GLP-1, do other gut hormones and autonomic nerves contribute to the incretin effect?	
Importance of combined actions for incretin effect	To what extent do macronutrients act in synergy to stimulate GIP and GLP-1 secretion, and to what extent are GIP and GLP-1 synergistic?	
Specificity of incretin effect	To what extent do macronutrients other than carbohydrates contribute to the incretin effect after meal ingestion?	
Defective incretin effect in type 2 diabetes	To what extent can improved hyperglycaemia and hyperlipidaemia improve a defective incretin effect in type 2 diabetes?	
Incretin therapy and incretin effect	To what extent do perturbations of the incretin effect (whether metabolically or genetically determined) contribute to responder rates with incretin therapy?	
Responders vs non-responders to incretin therapy	To what extent is it possible to define good vs poor responders to incretin-based therapy?	
GLP-1 receptor agonists vs DPP-4 inhibitors	To what extent are there patients who might respond better to one strategy than the other?	

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: glucagon-like peptide-1; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4.

.

^{95 (}Ahrén 2013)

Partie 4 : étude au CHU de Rouen

1. Introduction

Le diabète de type 2 reste une pathologie dont le suivi sera primordial et adapté à chaque patient de façon individuel. Le choix du traitement sera également décisif sur l'évolution de la pathologie.

L'instauration des traitements doit être motivée par une amélioration de l'état du patient et un respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il est nécessaire de veiller également à peser la balance bénéfices-risques au vu des effets indésirables propres à chaque classe thérapeutique, selon le profil de patient concerné.

Suite aux retraits des glitazones du marché du médicament, la preuve est que les classes thérapeutiques récemment introduites nécessiteront toujours une surveillance toute particulière. C'est pourquoi, les analogues du GLP-1 et tout particulièrement le VICTOZA® ont été désignés comme objet d'étude au sein du CHU de Rouen lors de mon stage hospitalier. Cette classe, récente, est actuellement concernée par un Plan de Gestion de Risque par l'ANSM.

Mon but était de voir si les conditions de prescription étaient optimales, si des effets indésirables se manifesteraient à court, moyen ou long terme et si cela obligerait à l'arrêt du traitement.

2. Matériels et méthodes

Les toutes premières données ont été collectées au sein du service d'endocrinologie du CHU de Rouen au pavillon l'Argilière de l'antenne de Bois-Guillaume, sur la période de septembre 2012 à septembre 2013.

Lors de l'été 2015, un retour sur les dossiers-patients au Centre Régional de Pharmacovigilance de Normandie a permis d'établir un bilan de la cohorte après deux ans.

Le choix des renseignements collectés a pu être discuté avec le responsable de ce service,

Pr Lefebvre, mais aussi avec la responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance, le Dr

Massy.

Au total, ce sont 112 patients qui ont été concernés par cette étude, les patients concernés

étant ceux pour qui une prise de VICTOZA® Liraglutide a pu être établie au moment de leur

entrée ou au cours de l'hospitalisation dans le service. La population est une population

adulte uniquement.

Grâce au logiciel AGATHE, les données ont pu être collectées pendant l'hospitalisation dans

le dossier électronique du malade. Lorsque des détails étaient nécessaires, une entrevue

directe a pu être établie en face à face.

Les données ont été traitées grâce au logiciel EXCEL (Microsoft) sous forme de tableau.

3. Résultats

Sur 112 patients retenus en 2013,

38 patients exclus des conclusions (34% env. de la cohorte) :

24 patients ne sont pas revenus au CHU depuis leur hospitalisation de 2013 (soit

21% de la cohorte complète)

- 2 patients chez qui l'ont a introduit le VICTOZA® pendant leur hospitalisation de

2013 ont arrêté le VICTOZA® pendant cette même hospitalisation (trop grosse

intolérance)

7 patients chez qui le VICTOZA® avait été introduit <u>avant</u> 2013 et qui l'ont arrêté

pendant l'hospitalisation de 2013.

Primo-instauration 3.1.

37 patients pour qui il s'agissait d'une primo prescription en 2013 (33% env. de la

cohorte):

14 hommes pour 23 filles

Age moyen: 60 ans (allant de 44 ans à 79 ans)

<u>IMC moyen</u>: 36, 5

140

Moyenne de l'HbA1C en 2013 : 10,6

Sont sous VICTOZA depuis 1 an et 9 mois en moyenne.

Ancienneté moyenne du diabète : 7 ans

Ancienneté moyenne de l'insulinorequérance : 5 ans

27 personnes sur 37 sont insulinorequérantes soit 73% ici.

8 patients sur 37 ont dû augmenter leur dose à 1,8 mg/j de VICTOZA® soit 22%.

Comme traitement(s) antidiabétique(s) concomitant(s), on retrouve :

- La metformine GLUCOPHAGE / STAGID chez 33 patients sur 37
- Le gliclazide DAONIL chez 13 patients
- o Le glibenclamide DAONIL chez 3 patients
- Le glimépiride AMAREL chez 1 patient
- L'acarbose GLUCOR chez 1 patient

Bilan en septembre 2015:

- 9 l'ont arrêté depuis après en moyenne 7 mois et demi de traitement (allant de 2 mois à 2 ans et 5 mois)
- 28 l'ont poursuivi (les données sont plus ou moins récentes selon les dossiers et les derniers passages des patients)

Instauration antérieure 3.2.

37 patients pour qui l'instauration du VICTOZA® avait eu lieu avant l'hospitalisation de 2013 (33% env. de la cohorte):

15 hommes pour 22 filles

Age moyen: 60 ans (allant de 18 ans à 77 ans)

IMC moyen: 37,6

Moyenne de l'HbA1C en 2013: 9,4

Ancienneté moyenne du diabète en 2013 : 15 ans

Ancienneté du diabète à l'instauration du VICTOZA: 13 ans et 9 mois.

Ancienneté moyenne de l'insulinorequérance : 8 ans (donnée non renseignée pour 9

patients).

36 personnes sur 37 sont insulinorequérantes soit 97,3% ici.

18 patients sur 37 ont dû augmenter leur dose de VICTOZA® à 1,8mg.

Comme traitement(s) antidiabétique(s) concomitant(s) on retrouve :

La metformine GLUCOPHAGE / STAGID chez 30 patients sur 37

- Le gliclazide DIAMICRON chez 8 patients sur 37

- Le glibenclamide DAONIL chez 4 patients sur 37

Le glimépiride AMAREL chez 2 patients sur 37

Bilan en septembre 2015 :

15 patients ont arrêtés le traitement depuis, après en moyenne 2 ans et demi de

traitement environ (2,60 années) allant d'un minimum de 3 mois à un maximum e

53 mois.

22 patients l'ont continué, selon les données disponibles.

Totalité de la population retrouvée en 2015 3.3.

Au regard des résultats, nous pouvons tout à fait conclure que nos deux populations sont

très proches (deux populations distinguées de par le moment d'instauration du VICTOZA®).

C'est pourquoi les chiffres sur lesquels se baseront la discussion ci-après ne représentent

en fait qu'une synthèse des données calculées plus haut.

29 hommes pour 45 femmes soit un ratio de 1/1,5.

Age moyen: 60 ans

Moyenne de l'IMC, en 2013 : 37

En moyenne, dix ans et quatre mois se sont écoulés chez ces patients, entre la découverte

de leur état diabétique et l'instauration du liraglutide VICTOZA®.

La prescription de metformine est retrouvée pour 85% des patients.

142

63 patients sur les 74 sont insulinodépendants soit 85%.

43 personnes sur la fraction de la cohorte insulinodépendante (63 personnes) soit 68%, ont vu se faire prescrire de l'insuline **AVANT** le VICTOZA® (en moyenne 6 ans et 6 mois d'insuline avant de commencer le VICTOZA®).

HbA1C: 10,6

Au total, sur les 74 patients dont la trace a été retrouvée en 2015, 24 d'entre eux ne prennent à présent plus de VICTOZA soit 32% de la cohorte donc presque 1/3.

En moyenne, cet arrêt survient après 1 an et demi de traitement seulement (durée de traitement sans doute nécessaire pour évaluer si oui ou non le traitement est efficace).

4. Discussion

4.1. Ratio Hommes/Femmes

D'après l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), la prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes sauf dans les départements d'Outre-Mer. Or, au sein de la cohorte, on peut constater qu'il y a davantage de femmes que d'hommes.

Cela pourrait-il être expliqué par le fait que la population étudiée est exclusivement hospitalière et que dès lors, les patients non-diagnostiqués ou encore dont l'équilibre glycémique est suffisamment bon pour ne pas nécessiter une hospitalisation prolongée, ne sont pas inclus dans cette cohorte ce qui, de toute évidence, est loin d'aider à comparer ce résultat au résultat national.

De même, un seul traitement est étudié ce qui écarte forcément une bonne partie de la population diabétique (traitement qui ne fait pas parti des traitements de première intention d'ailleurs).

La population semblant la plus concernée par ce traitement est la population en surpoids voire obèse. Or est-ce une population davantage féminine ? (ce qui pourrait expliquer notre résultat).

4.2. IMC moyen

On se rend bien compte ici que la population concernée reste une population en surpoids et qui plus est même classée en obésité. L'IMC de référence est compris entre 20 et 25. Ici, l'IMC correspond à l'indice d'obésité sévère (de 35 à 40).

Cette population en surpoids reste une population pour laquelle la prescription d'incrétines, médicament capable de jouer sur l'appétit et la perte de poids, est tout à fait envisageable.

4.3. Ancienneté du diabète

Ces résultats restent cohérents compte tenu du fait que ce traitement, analogue du GLP-1, ne fait pas parti des traitements de première intention. Il est dont normal que le diabète ne soit pas récemment découvert chez ces patients.

4.4. Age moyen du patient à l'instauration du Victoza®

Le diabète de type 2 se déclare en général chez les personnes âgées de plus de 40 ans (voire partie 1, le tableau comparant les caractéristiques des DT1 et DT2). Le résultat obtenu concernant l'âge moyen de nos patients est donc tout à fait conforme à ce que l'on pouvait s'attendre.

4.5. Diabète et thérapeutiques

En moyenne, 1 patient de la cohorte se voit prescrire 8 spécialités minimum en simultanée, signe que le diabète et ses complications se traduisent par une prise en charge médicamenteuse évidente, nécessaire et parfois lourde pour le patient, à qui l'on réclame d'ailleurs une observance stricte (notamment l'équilibre glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaires sont des paramètres à gérer sur le long terme).

En moyenne, 2 spécialités antidiabétiques seront prescrites au sein de la population de ce recueil en vue de traiter le diabète. Le VICTOZA® n'est pas un traitement de 1ère intention, ce qui explique qu'on le retrouve souvent en association avec d'autres antidiabétiques.

A contrario, la metformine est le traitement de première intention (si les mesures hygiénodiététiques ne suffisent pas). C'est pourquoi, on le retrouve en co-traitement majoritaire. <u>Concernant la co-prescription d'insuline :</u>

Pour la plupart des insulinodépendants de cette cohorte, le VICTOZA® a été instauré après l'insuline. Or son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne l'y autorise pas pour le moment. Selon son mécanisme d'action, le liraglutide est efficace sur l'équilibre glycémique chez les personnes produisant à minima une partie de leur propre insuline.

Nous sommes donc ici confrontés à un usage hors AMM. Il faut savoir que le VICTOZA® est un traitement récent, cela peut peut-être jouer sur nos résultats : cette alternative n'existant pas avant 2010, elle ne pouvait pas être prescrite avant cette année-là.

Existe-il une raison justifiant l'association des analogues du GLP-1 avec l'insuline? 96

Jusqu'alors, l'utilisation combinée des agonistes du GLP-1 avec l'insuline n'était pas approuvée en Europe et aux Etats Unis. Cependant, des données cliniques émergent suggérant que cela pourrait être efficace, aidant à diminuer la dose en insuline et en aidant à perdre du poids. Effet bénéfique recherché alors par les médecins : perte de poids pour diminuer l'insulinorésistance et donc les besoins en insuline chez tout patient diabétique quel qu'en soit le type. Cette diminution de l'insulinorésistance se révèle bénéfique pour que l'insuline, qu'elle soit endogène ou exogène, fonctionne de façon optimale au niveau des cellules.

Une étude menée par Sheffield et al a évalué la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de l'exenatide en combinaison avec de l'insuline. L'exenatide était associé à une réduction significative de l'hémoglobine glyquée (0,87%, p < 0,001), malgré une réduction de la dose d'insuline au repas, du nombre d'injection journalière d'insuline et de la discontinuité d'utilisation des sulfonylurés par 59% des patients. Une perte de poids de 5,2kg a aussi été observée lors de la mise sous exenatide, et 72% des patients ont perdu du poids. Toutefois, 36% des patients n'ont pas utilisé l'exenatide de manière continue durant la première année. Les effets adverses gastro-intestinaux ont été mis en cause dans la plupart des cas.

_

⁹⁶ (Marre et Penfornis 2011)

Une deuxième étude, plus importante, rétrospective, a démontré des effets similaires sur l'Hb1Ac, la perte de poids et la réduction des doses d'insuline par addition d'exénatide à un traitement par insuline préexistant (Yoon N et al, 2009).

Marcus Lind et ses collaborateurs en 2011 ont également étudié l'association insulineincrétines. 97 Ont été suivis 61 patients, pendant 7 mois : 40 sous liraglutide et 21 sous exénatide. Dans cette étude a été démontré une amélioration du contrôle glycémique, une perte de poids et une réduction des doses d'insuline. Le nombre de cas d'hypoglycémies était faible, et les patients rapportèrent plus d'incidents hypoglycémiques sous insuline seule qu'avec la combinaison analogue-insuline (alors que le taux d'HbA1c est plus faible avec l'association). Le niveau de satisfaction avec la combinaison était fort. L'absence d'étude chez les patients sous d'administration prandiale d'insuline, peut être dûe au fait que l'utilisation des incrétines est généralement considérée comme une thérapie utilisée à un stade précoce de la maladie. Toutefois, il est à savoir que l'on manque d'alternatives pour ces patients sous insuline mixte ou encore sous multiples injections journalières et chez qui le contrôle glycémique reste insuffisant. Et ce besoin d'alternatives est renforcé par le fait que l'instauration d'insuline est souvent corrélée à une prise de poids, et une croissance des doses semble inévitable (l'insuline favorisant la prise de poids, c'est un cercle sans fin). Mais pour déterminer tout ceci, les études continuent de manquer. Certes leur étude ne peut pas tout expliquer. En effet, elles comportent de nombreuses limites, à savoir que l'étude n'a duré que 7 mois, ce qui est peu. De même, les effets bénéfiques observés peuvent aussi être la conséquence de l'enthousiasme du début de traitement par la combinaison insuline-incrétine donnant de bons résultats : en effet dès lors le patient se prend davantage en main et change ses habitudes alimentaires et pratique davantage le sport. Enfin, dans cette étude n'ont pas été étudiés les effets indésirables hormis l'hypoglycémie. Toutefois, la satisfaction vis-à-vis de ce traitement est forte, donc on peut le croire globalement bien toléré.

Mais cette étude aura quand même pour point fort une très bonne documentation des hypoglycémies avec glucomètres et journaux de prise et de survenue d'incidents. Ils en concluent que des études cliniques randomisées, et notamment avec le liraglutide pour lequel les effets adverses semblent moindres qu'avec l'exénatide, pourraient documenter

⁹⁷ (Lind et al. 2012)

-

au mieux les points restés obscurs et permettre l'usage de cette combinaison de manière plus répandue, plus autorisée, plus officielle.

Une étude clinique randomisée internationale est justement actuellement en voie d'évaluation afin de comparer l'utilisation d'insuline détémir avec le liraglutide et la metformine avec le liraglutide et metformine seule chez des patients naïfs d'insuline (étude ID : NCT00856986).

Une nouvelle thérapeutique combinant insuline et agoniste GLP-1 est actuellement en cours de développement (NN9068), ce qui aurait pour but d'apporter aux patients les avantages cumulés des deux classes de produits : contrôle glycémique réel, perte de poids et diminution de la fréquence des hypoglycémies.

4.6. HbA1C

La mesure de l'hémoglobine glyquée n'est pertinente que pour la population de primoinstauration, car ici nous sommes assurés de lire le taux à JO de l'instauration.

Cette population se voit introduire le VICTOZA alors que son diabète est déséquilibré.

La relecture des dossiers de 2015 n'a malheureusement pas permis d'obtenir les taux d'HbA1C à échéance identique entre chaque patient. Par conséquence, aucun moyen de réaliser l'impact réel du traitement en terme d'efficacité.

Il est à noter que, de toutes manières, il existe tellement de paramètres influençant ce dosage qu'il aurait été difficile d'obtenir une conclusion satisfaisante (le régime alimentaire, l'exercice physique, l'observance du traitement par exemple).

4.7. Impact sur le poids

Lors des recherches des données, il n'a pas toujours été possible de retrouver non seulement la quantification de perte de poids précise mais aussi à la même distance de l'instauration. Par conséquence, il n'a pas été possible d'établir l'impact réel du médicament sur le poids (impact d'ailleurs personne-dépendante).

4.8. Causes des arrêts

Il est intéressant de connaître les causes qui ont motivé l'arrêt (seules ont été retenues les causes majeures et signalées comme déterminantes dans la prise de décision car parfois plusieurs raisons pouvaient être citées pour un même dossier).

Dans la plupart des cas, 12 personnes (9+3), c'est effectivement parce que ce traitement ne présentait plus d'intérêt dans le traitement de la maladie qu'il a été stoppé, et ce soit parce que l'insulinorésistance va en augmentant, soit au contraire va en diminuant en ce qui concerne les post-chirurgies bariatriques. Dès lors le traitement devient superflu dans un cas comme dans l'autre.

Pathologies concomitantes et état général Grosse infection Hospitalisation Hospitalisation en Pas ou peu Par le Intolérance/ ayant entraînée pour services spécialisés pour Postd'efficacité Post chirurgie patient lui Effets perte de poids et pancréatite / Total Admission aux Colectomie onstatée (poids bariatrique autres causes que le profil à risque même urgences secondaires d'appétit + glycémies) diabète et pronostic vital importante de pancréatite engagé 24

Tableau 21 - Causes ayant déterminées l'arrêt du traitement par le liraglutide.

5. Conclusion

Hormis le ratio homme/femme qui ne correspond pas aux données nationales, la population étudiée répond assez bien aux critères attendus le plus souvent chez les patients nécessitant une prescription d'analogue du GLP-1 : patients souffrant d'obésité sévère (insulinorésistance élevée), âgés de plus de 40 ans, se voyant prescrire du VICTOZA après plusieurs années d'évolution et souvent en association avec des traitements de première intention.

Les prescripteurs respectent les recommandations de la HAS, hormis sur un point : le traitement par insuline existant chez certains avant l'instauration du VICTOZA® et maintenu. Cette utilisation hors AMM semble jouer en faveur du patient et de son équilibre glycémique, le poids étant réduit, l'insulinorésistance est alors moins importante. Mais, le VICTOZA® joue-t-il pleinement son rôle dans le traitement du diabète chez un patient insulinopénique ? De même, ne multiplions-nous pas l'exposition à plusieurs risques de façon simultanée ? (hypoglycémies entre autres avec l'insuline, et risque soupçonné et en cours d'évaluation de pancréatites sous analogues du GLP-1) ? Il a été décrit dans la partie 3 des effets bénéfiques cardiovasculaires notamment. L'utilisation du VICTOZA® dès le

début de la maladie serait alors à envisager afin de prévenir le risque de complications. L'usage concomitant des deux classes est actuellement en cours d'étude.

Concernant la survenue d'effets secondaires, rien de particulier n'a pu être rapporté hormis des nausées ou vomissements en début de traitement, non quantifiables car effets secondaires souvent sous-déclarés dans les dossiers car transitoires et parfois de faibles intensité donc jugés non pertinents.

Des patients pour qui le traitement n'était plus efficace et qui étaient considérés à risque élevé de pancréatite se sont vus écartés le traitement aussitôt. Le seul cas de pancréatite rapporté ne fut pas imputé au VICTOZA® au vu de la chronologie des évènements par le Centre de Pharmacovigilance de Haute-Normandie.

Les causes citées comme ayant motivées l'arrêt du traitement concernent pour la plupart l'efficacité mais aussi la sécurité du patient (pronostic vital engagé) et non la tolérance du traitement.

En conclusion concernant cette étude au CHU de ROUEN, ce traitement respecte les recommandations HAS en termes de profil du patient et de stratégie médicamenteuse. De même, il semble globalement bien toléré par les patients et d'une bonne sécurité d'utilisation.

Bien qu'il s'agisse d'une étude à petite échelle, le bilan au bout de 2 ans permet toutefois de rassurer quant aux risques d'effets secondaires et de fait rassure sur l'usage de cette molécule. Toutefois, son entière innocuité n'est pas totalement démontrée. Certes seulement 1/3 des patients l'ont arrêté entre 2013 et 2015 mais toute la cohorte d'origine n'a pu être retrouvée.

Un autre point est à étudié : l'efficacité chez certains mais pas chez d'autres qui amènerait à discriminer davantage et au mieux à qui cette molécule devrait être destinée. Car cette dernière se retrouve déclarée inefficace dans la moitié des cas d'arrêt, ce qui pose la question de l'intérêt de l'instauration initiale. Mais comment discriminer au mieux les patients pour qui le traitement aura un réel bénéfice ? C'est-à-dire que, si l'on se place dans un cadre basé sur des caractères biologiques, les personnes concernées par le traitement sont identifiables facilement mais ces caractères ne garantissent en rien de la probable

réponse au traitement. Est-ce que des facteurs plutôt diététiques (perte de poids facile ou non), génétiques (profil familial à tendance à obésité ou à diabète sévère) ou encore de l'ordre de la motivation personnelle (observance du traitement mais aussi la bonne compréhension des risques encourus par la maladie en elle-même) seraient à prendre en compte pour déduire le profil idéal du patient concerné par les incrétines ?

Cette molécule, qui semble avoir non seulement un intérêt dans le traitement du diabète mais aussi dans la prévention de certaines de ses complications (cardiovasculaires notamment) semble somme toute, intéressante à conserver et à prescrire. Toutefois, il semble encore indispensable que ce médicament bénéficie d'une surveillance efficace des effets indésirables. En effet, la molécule est prescrite semble-t-il à un grand nombre, elle est récente et a déjà fait l'objet dans d'autres départements ou pays de déclarations auprès des autorités de santé. Ces raisons impliquent que son utilisation soit de manière sûre déclarée comme sans risques pour les patients diabétiques.

Bibliographie

- Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives. Diabetes Metab. mai 2013;39(3):195-201.
- Avignon A, Sauvanet J-P. Liraglutide pour le traitement du diabète de type 2: Liraglutide for type 2 diabetes treatment. Médecine Mal Métaboliques. mai 2010;4(3):313-25.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. mai 2007;132(6):2131-57.
- Beaudeux J-L, Durand G. Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives. 2ème éd. Lavoisier; 2011a.
- Beaudeux J-L, Durand G. Biochimie médicale. Marqueurs actuels et perspectives. 2e éd. Lavoisier; 2011b.
- Belin N, Bontemps F. Le diabète de type 2. Le Moniteur Formation. 25 janv 2014;198(3016).
- De Block CE, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. The Lancet. 10 juill 2009;374(9683):4-6.
- Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabetes Res Clin Pract. juill 2012;97(1):27-42.
- Bontemps F, Fusi C. Le diabète de type 1. Le Moniteur Formation. 11 janv 2014; cahier 2 du n°3014(196).
- Bourezane H, Kastler B, Kantelip J-P. Acute necrotizing pancreatitis with liraglutide. THERAPIE. Ther J Société Fr Pharmacol Thérapeutique. nov 2012;67(6):491-554.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH-H, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. The Lancet. The Lancet. 12 janv 2013;381(9861):89-176.
- Buysschaert M. Diabétologie clinique. 4e édition. De Boeck; 2011.
- Cohen D. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs. BMJ. BMJ. 27 avr 2013a;346(7905).
- Cohen D. Two drugs for type 2 diabetes seem to raise risk of acute pancreatitis. BMJ. BMJ. 2 mars 2013b;346(7897).
- Collège de la Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Fiche mémo. 2013a.

- Collège de la Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations HAS/ANSM janvier 2013. [Internet]. 2013b. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
- Collège des Enseignants d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2ème édition. Elsevier Masson; 2011.
- Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé de la HAS. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2: une utilisation très ciblée. Bon usage des technologies de santé. 2011.
- Le Craz S, Bontemps F. Les analyses biologiques. Le moniteur formation. 12 avr 2014;205(3027).
- Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite. Trends Endocrinol Metab. févr 2013;24(2):85-91.
- Equipe scientifique et éditoriale VIDAL. VIDAL 2013. 89e éd. VIDAL; 2013.
- Fischer-Ghanassia Patricia GE. Endocrinologie Nutrition [Internet]. 6e édition.

 VERNAZOBRES GREGO; 2011. Disponible sur:

 http://www.unitheque.com/Livre/vernazobres_grego/Medecine_KB/Endocrinolog
 ie nutrition-45158.html
- Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T, Delamare J, Delamare F, et al. Dictionnaire Illustré Garnier Delamare. 29e éd. Maloine; 2006.
- Gautier J-F, Choukem S-P, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. Diabetes Metab. févr 2008;34, Supplement 2:S65-72.
- GERMAN C. Vidal Recos Recommandations en pratique 2012- 165 stratégies thérapeutiques. 4ème édition. Vidal; 2011.
- Giorgino F, Laviola L, Leonardini A, Natalicchio A. GLP-1: a new approach for type 2 diabetes therapy. Diabetes Res Clin Pract. déc 2006;74, Supplement 2:S152-5.
- Grimaldi A. Diabète: est-il possible de faire mieux sans dépenser plus? Bull Epidémiol Hebd. 2013(37-38):452-3. 12 nov 2013;
- Gutzwiller J-P, Degen L, Heuss L, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and eating. Physiol Behav. août 2004;82(1):17-9.
- Hattersley AT. Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. J Clin Invest. 1 août 2007;117(8):2077-9.

- Kazakos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. Diabetes Res Clin Pract. août 2011;93, Supplement 1:S32-6.
- Lind M. Incretin therapy and its effect on body weight in patients with diabetes. Prim Care Diabetes. oct 2012;6(3):187-91.
- Lind M, Jendle J, Torffvit O, Lager I. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. Prim Care Diabetes. avr 2012;6(1):41-6.
- Lloyd RV, Douglas BR, Young WF. Endocrine Diseases. Atlas of nontumor pathology. First series. Fascicle 1. American Registry of Pathology (APR) and the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); 2002.
- Lubetzi J, Chanson P, Guillausseau P-J. Endocrinologie et maladies métaboliques. 3e édition. Flammarion-Médecine Sciences; 2005.
- Luton J-P, Thomopoulos P, Basdevant A. Endocrinologie. Nutrition et maladies métaboliques. Flammarion-Médecine Sciences; 1999.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Invest. 1 août 2007;117(8):2155-63.
- Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(30-31):493-9. 2014 [cité 20 nov 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014 30-31 1.html
- Marre M, Penfornis A. GLP-1 receptor agonists today. Diabetes Res Clin Pract. sept 2011;93(3):317-27.
- Monnier L. Diabétologie. 2e édition. Elsevier Masson SAS; 2014.
- Nakanishi R, Hirose T, Tamura Y, Fujitani Y, Watada H. Attempted suicide with liraglutide overdose did not induce hypoglycemia. Brief report. Elsevier Ireland; 2012.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1 janv 1986;29(1):46-52.
- Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 3e edition. Masson et Icon Learning Systems; 2004.
- Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. Mol Cell Endocrinol. 15 janv 2009;297(1–2):137-40.
- Suen CS, Burn P. The potential of incretin-based therapies in type 1 diabetes. Drug Discov Today. janv 2012;17(1–2):89-95.
- Tourniaire J. Endocrinologie Diabète Nutrition pour le praticien. SIMEP; 1994.

VISSEAUX C, CLACAGNO F. Pharma-Mémo - Médicaments. Vernazobres-Grego (VG); 2013.

Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: Comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. Prog Biophys Mol Biol. nov 2011;107(2):248-56.

Serment de Galien

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



RIFFAULT Marie-Pierre,

Pratique de prescription du liraglutide VICTOZA®. Etude de cohorte au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques du CHU de ROUEN.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 156 p.

RESUME

Le diabète et son suivi représentent un enjeu majeur en termes de santé publique. En effet plus de 3 millions de personnes en 2011 sont traités pour cette pathologie.

De nombreux traitements médicamenteux commercialisés s'inscrivent dans une stratégie thérapeutique élaborée en vue de la meilleure prise en charge possible pour le patient. Parmi les classes récentes de molécules, les incrétines dont fait partie le liraglutide VICTOZA®, sont particulièrement surveillées par les autorités de santé.

L'étude menée au CHU de Rouen a pour but de voir si les conditions de prescription du liraglutide ont été optimales, si des effets indésirables se manifestent à court, moyen ou long terme et s'ils contraignent à l'arrêt du traitement. Ces conclusions permettent une approche visant à s'interroger sur la tolérance, la sécurité et l'efficacité du traitement.

Deux ans après les premières données récoltées, 50% de la cohorte initiale a pu être retrouvée. Seulement 1/3 de ces patients ont arrêtés ce médicament et ce, essentiellement pour défaut d'efficacité sur leur propre équilibre glycémique et non à cause d'effets indésirables. Ces données sont rassurantes sur les éventuels risques encourus par le patient. Toutefois, cet échec était-il la faute d'une mauvaise évaluation de leur profil ? Comment prévenir les effets secondaires tout en garantissant l'efficacité du traitement ?

Le suivi du malade et le souci de déclaration des effets indésirables auprès des Centres de Pharmacovigilance semblent déterminants pour l'avenir de la molécule.

MOTS CLES: Diabète de type 2, Incrétines, Analogues du GLP-1, liraglutide, VICTOZA®, pharmacovigilance

JURY

Président: Mme Isabelle DUBUS, Professeur

Membres: Mme Nathalie MASSY, Docteur en médecine

Mme Nathalie DOURMAP, Maître de conférences

Mme Claire GAILLARD, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE: 28 septembre 2015