



**HAL**  
open science

# Évaluation de la fonction $\beta$ cellulaire par le repas-test chez le diabétique de type 2 : intérêt clinique

Henry Dequidt

► **To cite this version:**

Henry Dequidt. Évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire par le repas-test chez le diabétique de type 2 : intérêt clinique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01665065

**HAL Id: dumas-01665065**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01665065>**

Submitted on 15 Dec 2017

**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.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

**Par  
DEQUIDT HENRY**

Née le 10/10/1987

à NANTES (44)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 OCTOBRE 2017

**EVALUATION DE LA FONCTION  $\beta$  CELLULAIRE PAR LE  
REPAS-TEST CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2 :  
INTERET CLINIQUE**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE  
Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Gaétan PREVOST

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**I. PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS**  
**HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>urnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation

Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## **II. MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS- DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

## A. II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **III. PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHOT</b>	Bactériologie
---------------------------	---------------

### **IV. ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Benedetta <b>CORNELIO</b>	Chimie organique

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### V. PROFESSEUR

Mr Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
Mr Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal <b>BOULET</b>	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel <b>HAZARD</b>	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile <b>PELLERIN</b>	UFR	Médecine générale
Mme Yveline <b>SEVRIN</b>	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale

## VI. ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### A. PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### B. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	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

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

## **Remerciements**

**Au Professeur PREVOST**, merci pour votre disponibilité et la qualité de votre encadrement lors de ce travail, merci également pour votre présence bienveillante en stage durant l'internat

**Au Professeur LEFEBVRE**, merci d'avoir accepté de diriger ce jury, merci également de savoir rendre si simples les processus physiopathologiques de l'endocrinologie, merci enfin de m'avoir permis de vivre mon expérience de volontariat au Tchad

**Au Dr ZIEGLER et au Dr BRUNEL**, merci d'avoir accepté de juger ce travail

**A Lucile et Clémence**, merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre simplicité, merci pour tout ce que vous m'avez appris tant sur le plan médical qu'humain

**A toute l'équipe des services de Bois Guillaume et du Havre, et en particulier Anne Marie et Aurélie**, merci pour votre accueil et votre « maternage »

**A mes co-internes d'hier déjà devenus docteurs : Stéphanie, Caro, Caro, Justine, Etienne, Isabelle, William, Anaëlle, Anne-Charlotte**, merci pour ce début d'internat passé avec vous dans la joie et la bonne humeur

**A mes cointernes d'aujourd'hui : Romain, Julie, Antoine-Guy, Anne-Laure, Marc-Antoine et Malanie**, merci pour ce semestre de retour du Tchad qui s'est passé dans la sérénité grâce à vous !

**A Romain, Anne Clé, Loulou, Lolo, Clark, Vlad et Joust** pour votre amitié qui m'a façonnée lors de nos années étudiantes

**A Papa, Maman, Pierre-Alexis, Mélanie et Romain, Victor, Theo, Bonne Maman, Christophe, Sylvie et Clémence** pour votre soutien depuis toujours

**A Alix** pour son heureuse arrivée qui a « pimenté » la rédaction de ce travail

**A Martou** enfin pour... tout ! Tout ce que tu me donnes et qu'il serait impossible d'écrire. Merci de donner du sens à ma vie

# SOMMAIRE

SOMMAIRE .....	12
I. INTRODUCTION .....	13
A. Définitions .....	14
B. Physiopathologie .....	15
1. Insulinorésistance .....	15
2. Anomalies d'insulinosécrétion .....	19
3. Autres Mécanismes.....	21
4. Evolution naturelle du diabète de type 2 .....	22
C. Stratégie thérapeutique .....	23
1. Recommandations actuelles.....	23
2. Perspectives pour l'avenir .....	25
D. Evaluation de la fonction $\beta$ cellulaire.....	27
1. Evaluation de l'insulinorésistance .....	27
2. Evaluation de l'insulinosécrétion .....	34
E. Synthèse.....	40
II. MATERIEL ET METHODES .....	41
A. Objectif de l'étude .....	42
B. Population.....	42
C. Déroulement de l'étude .....	42
1. Visite du Repas Test (M0) .....	43
2. Visite entre M3 et M6 : .....	43
D. Matériel .....	43
1. Dosages.....	43
2. Evaluation de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion.....	43
3. Analyse statistique .....	44
III. RESULTATS .....	45
A. Caractéristiques de la population étudiée.....	46
B. Analyse des données du repas test .....	47
1. Comparaison des Groupes Insuline et Non Insuline.....	47
C. Comparaison des patients Non Insuline équilibrés et déséquilibrés .....	52
1. Données du repas test .....	52
2. Evaluation de l'insulinorésistance .....	54
D. Analyse de suivi .....	54
IV. DISCUSSION .....	56
V. ABRÉVIATIONS.....	62
VI. ANNEXES .....	63
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	66

## Table des Figures et Tableaux

Figure 1. Les principales voies de transduction du signal de l'insuline (13) .....	16
Figure 2. Conséquences moléculaires de l'insulinorésistance (18) .....	17
Figure 3. Insulinémie en fonction de la glycémie avec prise en compte du facteur R d'insulinorésistance (40) .....	19
Figure 4. Histoire naturelle du diabète de type 2 (64) .....	22
Figure 5. Illustration du spectre des différentes formes de diabètes (78) .....	25
Figure 6. Valeur moyenne des C-Peptides Ratio, C-Peptides, Glycémie et Insulinémie avec intervalle de confiance 95 % en fonction du temps T <sub>0</sub> , T <sub>60</sub> et T <sub>120</sub> selon le groupe .....	48
Figure 7. Répartition des valeurs C-Peptide et C-Peptide Ratio selon le groupe .....	49
Figure 8. Courbe ROC C-Peptide et C-Peptide Ratio à T <sub>0</sub> .....	50
Figure 9. Courbe ROC C-Peptide et C-Peptide Ratio à T <sub>60</sub> .....	51
Figure 10. Courbe ROC C-Peptide et C-Peptide Ratio à T <sub>120</sub> .....	51
Figure 11. Valeur moyenne des C-Peptides Ratio, C-Peptides, Glycémie et Insulinémie avec intervalle de confiance 95 % en fonction du temps T <sub>0</sub> , T <sub>60</sub> et T <sub>120</sub> selon le sous-groupe .....	53
Tableau 1. Définitions du syndrome métabolique .....	29
Tableau 2. Méthodes les plus utilisées en pratique et en recherche pour mesurer la sensibilité à l'insuline .....	32
Tableau 3. Test dynamiques les plus utilisés en pratique et en recherche pour mesurer l'insulinosécrétion. ....	38
Tableau 4. Caractéristiques des groupes .....	46
Tableau 5. Marqueurs d'insulinorésistance .....	47
Tableau 6. Valeurs diagnostiques des CPR pour différents seuils .....	52
Tableau 7. Coefficient de corrélation entre les paramètres du repas test et les indices d'insulinorésistance .....	54
Tableau 8. Coefficient de corrélation entre les paramètres du repas test et l'HbA1C à 3-6 mois .....	55

# I. INTRODUCTION

La prévalence mondiale du diabète a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % de la population adulte. À l'échelle mondiale, on estime à 422 millions le nombre des adultes qui vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980 (1). Selon la FID (Fédération Internationale du Diabète), ce nombre pourrait atteindre 642 millions en 2040 (2). Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés comme le surpoids et l'obésité. Le diabète a provoqué 1,5 million de morts en 2012 ce qui en fait la sixième cause de mortalité au niveau mondial. Il n'existe pas d'estimations distinctes de la prévalence du diabète de type 1 et de la prévalence du diabète de type 2 à l'échelle du monde, cependant, le diabète de type 2 représenterait environ 90 % des diabètes sucrés.

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe. Rattaché tout d'abord à l'insulinorésistance exclusivement on sait désormais qu'il existe de nombreux autres mécanismes impliqués.

Grâce à la meilleure compréhension de ces processus, la prise en charge des patients diabétiques de type 2 s'est considérablement améliorée. Cependant, il persiste des difficultés en particulier dans la classification des diabètes et dans l'évaluation pronostique des traitements.

De nombreuses méthodes d'évaluation sont disponibles pour évaluer l'insulinorésistance et l'insulinosensibilité. Le repas test fait partie de ces explorations. La valeur de ces examens comme aide au choix thérapeutique est encore peu documentée.

## A. Définitions

Le diabète sucré est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique.

Selon les recommandations de l'OMS, le diabète est défini par l'existence d'un des critères suivants :

- Glycémie veineuse  $\geq 1,26$  g/l retrouvée à 2 reprises (3)
- Glycémie veineuse  $\geq 2$ g/l lors d'une HGPO avec 75g de sucre (3)
- HbA1c  $\geq 6.5$  % (4)

Actuellement en France, l'HbA1c n'est pas un critère diagnostique de diabète sucré. Ce critère a été reconnu par l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)(5) et l'American Diabetes Association (ADA) (6)

Il existe différentes formes de diabète. L'ADA propose cette classification en 2010 (7) :

- Le diabète de type 1 : Destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques aboutissant en général à un déficit absolu en insuline
  - o Type 1a : Destruction d'origine auto-immune
  - o Type 1b : Destruction d'origine idiopathique
- Le diabète de type 2 : Association d'une insulinopénie et d'une insulinorésistance, l'un ou l'autre des deux mécanismes pouvant prédominer
- Les autres types de diabètes :
  - o Génétiques :
    - Anomalies génétiques du fonctionnement de la cellule  $\beta$
    - Anomalies génétiques du fonctionnement de l'insuline
    - Syndromes génétiques associés au diabète
  - o Pathologies du pancréas exocrine
  - o Endocrinopathies
  - o Iatrogènes
  - o Infectieux
  - o Formes auto-immunes rares (anticorps anti-insuline, « stiff man syndrom »)
- Diabète gestationnel

La classification détaillée est proposée en annexe 1.

Ce travail s'intéresse au diabète de type 2.

## **B. Physiopathologie**

Le diabète de type 2 est caractérisé en premier lieu par l'insulinorésistance. Celle-ci est en partie d'origine génétique, mais aggravée par l'obésité, notamment abdominale. Elle explique l'intrication avec le syndrome métabolique et les maladies cardio-vasculaires. Cependant des anomalies d'insulinosécrétion sont également requises car l'insulinorésistance seule n'explique pas la pathologie. Par ailleurs, on sait aujourd'hui qu'au-delà de ces deux mécanismes majeurs, il existe également plusieurs dysfonctionnements d'organes qui contribuent à aggraver la maladie.

### ***1. Insulinorésistance***

La résistance à l'insuline se définit comme l'atténuation de la réponse des tissus-cibles de l'insuline à son action, faisant apparaître la nécessité d'un excès d'insuline (hyperinsulinémie) pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale.

#### *a) Mode d'action physiologique du récepteur de l'insuline*

L'action de l'insuline est médiée par un récepteur hétérotétramérique composé de deux sous-unités alpha extracellulaires qui lient l'insuline et de deux sous-unités bêta qui possèdent une activité tyrosine kinase (TK) intracellulaire (8).

La liaison de l'insuline à son récepteur entraîne l'autophosphorylation de la sous-unité bêta du récepteur sur un certain nombre de tyrosines (9). Cette autophosphorylation stimule l'activité TK du récepteur envers des substrats cellulaires en particulier l'Insuline Receptor Substrate 1 (IRS1). Celui-ci va activer la voie Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) et entraîner une cascade de phosphorylations intracellulaires activant ou désactivant un certain nombre d'enzyme et de transporteur responsable des effets de l'insuline.

L'activation de la voie PI-3 Kinase est au cœur des actions métaboliques de l'insuline. L'un des effecteurs principaux, la protéine kinase Akt ou PKB, est activée par phosphorylation. Elle se détache alors de la membrane plasmique et phosphoryle de nombreux substrats cytoplasmiques et nucléaires. Ces phosphorylations entraînent en particulier la translocation du transporteur GLUT4, l'activation de la glycogène synthétase ou l'inactivation de la Glucose-6-phosphatase et de la Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (10).

L'activation du récepteur à l'insuline entraîne également une activation de la voie MAPK (Mitogen-activated protein kinases) préférentiellement par les voies Raf et MEK (11). La voie MAPK va aboutir à la phosphorylation des protéines ERK1 et ERK2 qui jouent le rôle de facteur de transcription. Cette voie est responsable des effets mitogéniques de l'insuline mais ne joue pas de rôle dans la régulation métabolique (12).

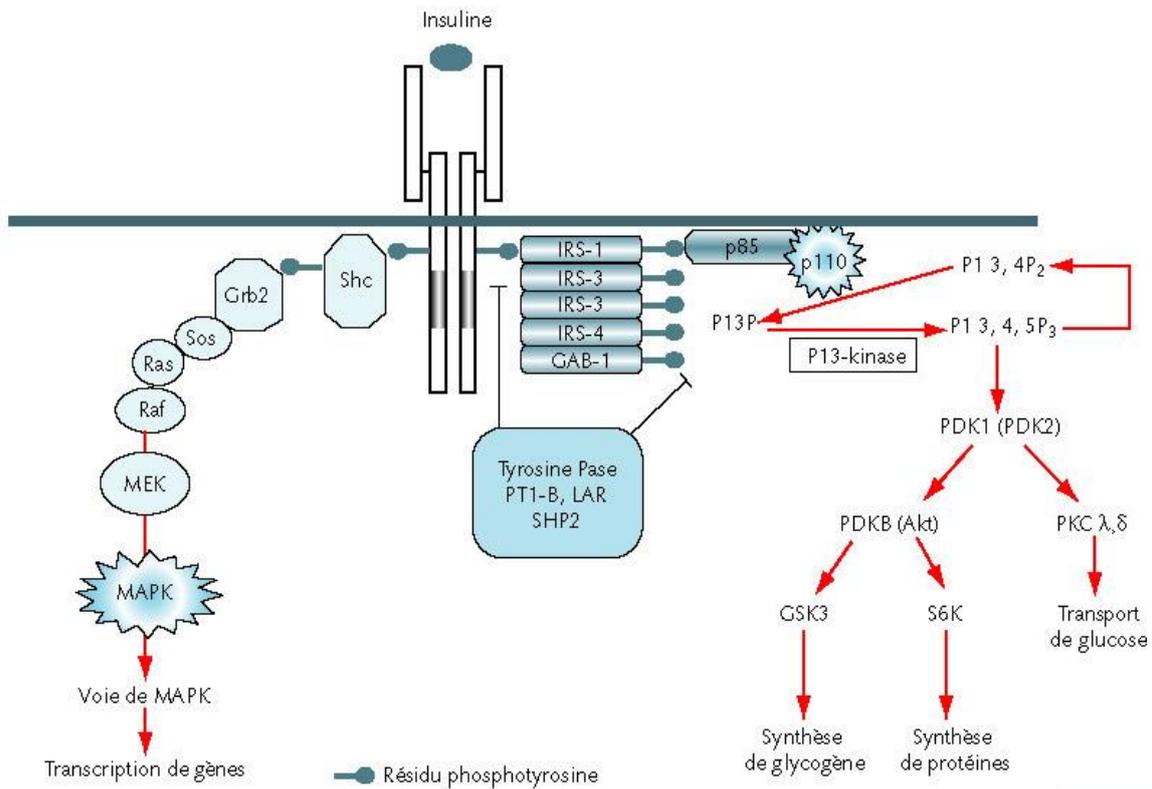


Figure 1. Les principales voies de transduction du signal de l'insuline (13)

MAPK : Mitogen-activated protein kinases, IRS : Insuline Receptor Substrate, PDK : Pyruvate Déshydrogenase Kinase, PK : Proteine Kinase

### b) Conséquences moléculaires de l'insulinorésistance

Le niveau de phosphorylation d'IRS1 est sévèrement diminué chez les patients diabétiques de type 2 (14). Cette anomalie dans la cascade d'activation du récepteur de l'insuline est responsable d'une réponse atténuée qui se traduit notamment par une diminution du transport du glucose via la voie PI3K mais également une diminution de l'activité de la glycogène synthase. Ces deux anomalies sont à l'origine des conséquences métaboliques de l'insulinorésistance.

La réponse de la voie MAPK au stimulus de l'insuline, contrairement à la réponse de la voie PI3K, n'est pas diminuée (15). La voie MAPK, quand elle est stimulée, entraîne l'activation de médiateurs impliqués dans l'inflammation, la prolifération cellulaire et l'athérosclérose (16).

Ces anomalies sont également mises en évidence chez des patients sans troubles du métabolisme glucidique, obèses ou apparentés à des diabétiques de type 2 (17).

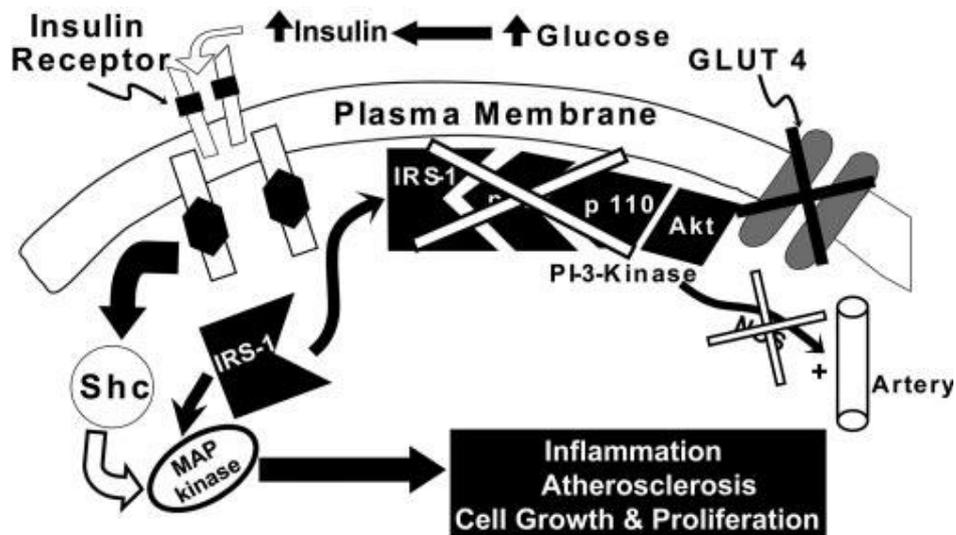


Figure 2. Conséquences moléculaires de l'insulinorésistance (18)

IRS : Insulin Receptor Substrate, PI-3 : Phosphoinositide-3, MAP : Mitogen Activated Protein, NOS : Oxyde Nitrique Synthase

### c) Conséquences organiques de l'insulinorésistance

Cette résistance à l'action de l'insuline est plus ou moins sévère selon les patients. Elle s'exprime différemment selon les organes.

#### (1) Conséquences hépatiques

La production hépatique de glucose augmente. Elle est exagérée à jeun, malgré l'hyperinsulinisme basal. Lors d'une nuit de jeûne, la production hépatique de glucose est estimée à 2 mg/kg/min chez un sujet non diabétique alors que chez un patient diabétique, ce taux serait plutôt de l'ordre de 2,5 mg/kg/min, soit 25 % plus élevée (19,20). Cette augmentation de la production basale de glucose est expliquée par une accélération de la néoglucogénèse hépatique (21).

Des facteurs autres que la diminution du signal de l'insuline interviennent également, comme la glucotoxicité, la lipotoxicité ou l'hyperglucagonémie (22–24). Les taux circulants augmentés de glucagon associés une sensibilité augmentée à cette hormone favorisent la production hépatique de glucose (25). Les acides gras libres en excès augmentent l'expression et l'activité de la Phosphoenolpyruvate carboxykinase et de la Pyruvate Carboxylase (26), enzymes dont les taux limitent normalement cette néoglucogénèse. Enfin, l'hyperglycémie chronique entraîne une augmentation d'expression et d'activité de la Glucose-6-Phosphatase(23), enzyme finale de la néoglucogénèse, qui permet la libération du glucose depuis le foie.

On observe également une diminution insuffisante de la production hépatique de glucose en réponse au pic insulinaire dans les périodes post prandiales (27).

## (2) Conséquences musculaires

La diminution quantitative de la translocation du récepteur GLUT4 entraîne une captation intra-myocytaire du glucose diminuée (28). Les réactions enzymatiques, principalement au niveau de la synthèse de glycogène et de l'oxydation du glucose diminuent, elles aussi (14). La limitation de ces réactions diminue donc la dépense en glucose au niveau musculaire et favorise l'hyperglycémie.

Par ailleurs, le flux sanguin à destinée musculaire diminue chez les diabétiques (29). L'un des mécanisme incriminé est la diminution de la synthèse de NOS (Oxyde Nitrique Synthase), secondaire au défaut d'activation de la voie PI3K, dont l'action est principalement vasodilatatrice (30). Ainsi, aux obstacles liés à la machinerie cellulaire s'ajoute le ralentissement de la diffusion de l'insuline.

## (3) Conséquences au niveau du tissu adipeux

L'insulinorésistance se traduit par des modifications micro et macroscopiques des adipocytes. Il n'est pas établi si ces modifications sont une cause ou une conséquence de l'insulinorésistance.

Sur le plan macroscopique, la masse adipeuse augmente et s'accumule au niveau viscéral, en particulier au niveau abdominal.

Sur le plan microscopique, les adipocytes sont hypertrophiés alors même que leurs capacités de stockage sont diminuées (31). Lorsque cette capacité est dépassée, le « trop-plein » de lipides se répartit dans les muscles, le foie et les cellules  $\beta$  (32). La présence de lipides dans le muscle, détectable à la biopsie ou à l'IRM, est l'un des paramètres les mieux corrélés à l'insulinorésistance (33). Les adipocytes hypertrophiés sont résistants à l'effet anti-lipolytique de l'insuline (34).

L'augmentation de la lipolyse se traduit par une élévation chronique des acides gras libres plasmatiques (35), responsable de la lipotoxicité. Au long cours, cette élévation des acides gras libres stimule la néoglucogénèse hépatique, comme décrit plus haut. Les acides gras libres diminuent l'utilisation du glucose au niveau musculaire (36) en entrant en compétition avec le glucose dans les mécanismes d'oxydation au niveau du cycle de KREBS. L'élévation chronique des acides gras libres aggrave donc l'insulinorésistance hépatique et musculaire. Par ailleurs, elle entraîne également une diminution de l'insulinosécrétion au niveau de la cellule  $\beta$  (37). L'ensemble de ces phénomènes correspond à la lipotoxicité.

L'adipocyte est une glande endocrine. Il produit des hormones, principalement la leptine, mais également des adipocytokines qui peuvent être pro ou anti inflammatoire. Chez le sujet diabétique de type 2, le tissu adipeux produit des adipocytokines pro-inflammatoires qui augmentent également l'insulinorésistance et favorisent l'athérosclérose. A l'inverse il ne sécrète plus les adipokines insulinosensibilisatrices comme l'adiponectine (32).

## 2. Anomalies d'insulinosécretion

Les altérations de l'insulinosécretion constituent un dénominateur commun à toutes les formes de diabète sucré.

### a) Anomalies quantitatives

Les anomalies de la sécretion d'insuline apparaissent précocement dans l'évolution de la maladie. Elles sont déjà apparentes chez des individus normo glycémiques prédisposés à développer un diabète tels que des apparentés au premier degré de patients diabétiques de type 2 (38) ou, encore, des femmes avec antécédent de diabète gestationnel (39)

Bien qu'en valeur absolue, la concentration d'insuline puisse être normale ou parfois même élevée, il existe toujours une carence relative en insuline compte tenu de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. En d'autres termes, la concentration d'insuline est plus basse qu'elle ne le serait chez un individu non diabétique dont on aurait artificiellement élevé la glycémie à un niveau comparable.

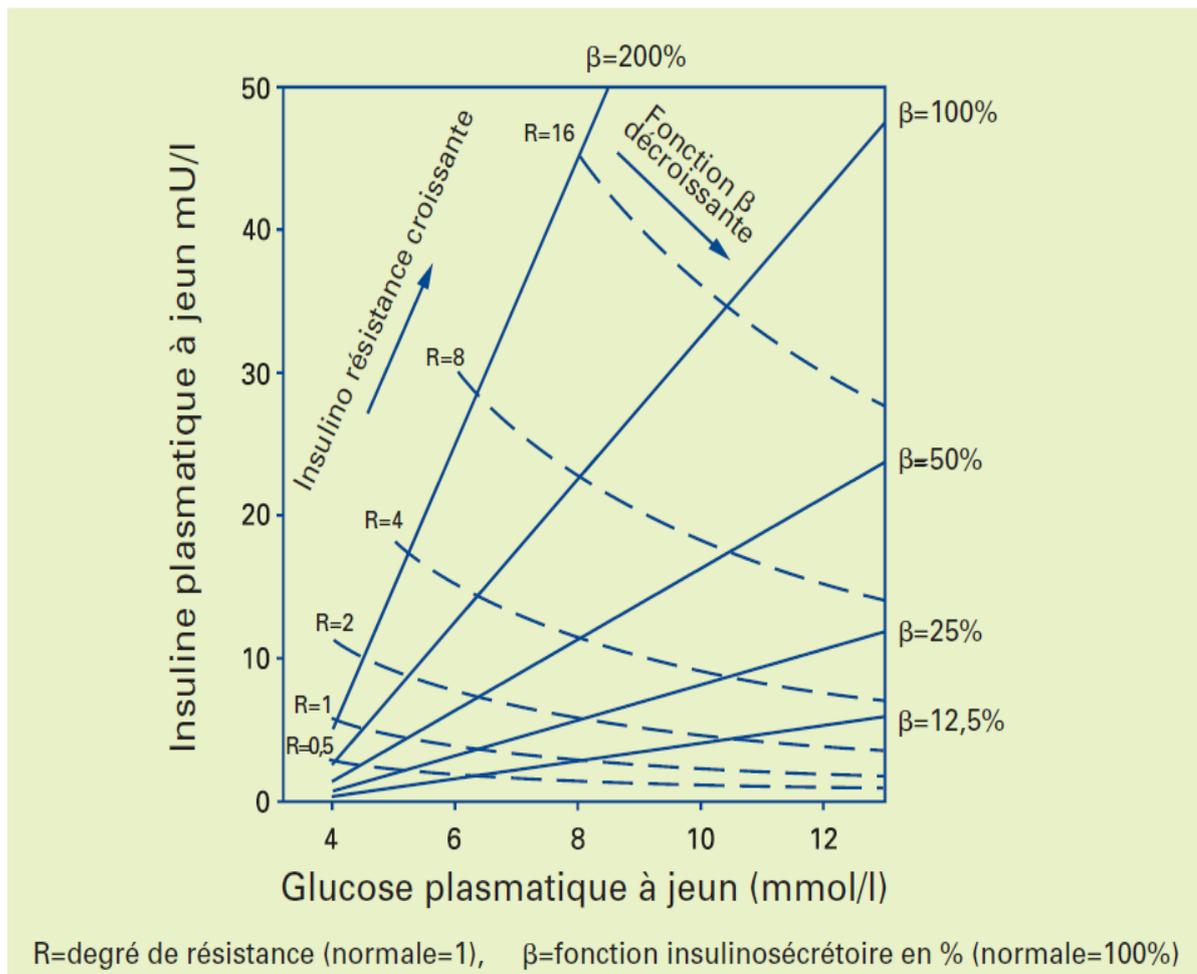


Figure 3. Insulinémie en fonction de la glycémie avec prise en compte du facteur R d'insulinorésistance (40)

La sensibilité des cellules  $\beta$  au glucose diminue proportionnellement à l'élévation glycémique avant même que celle-ci ne soit considérée comme pathologique. Au moment du diagnostic de diabète, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50% et continue à décroître par la suite, indépendamment du traitement (41).

La masse des cellules  $\beta$  est un déterminant important de la capacité insulinosécrétoire. Elle est diminuée de 40 à 60 % chez des patients diabétiques de type 2 par comparaison à des sujets non diabétiques appariés pour le degré d'obésité (42). Chez les obèses non diabétiques en revanche, il existe une hyperplasie des cellules  $\beta$  afin de compenser l'insulinorésistance (43).

Le capital  $\beta$ -cellulaire est maintenu par la formation continue de nouveaux îlots à partir des cellules ductales (44) et, dans une moindre mesure chez l'homme, par la réplication des cellules  $\beta$  (45) qui, ensemble, compensent la perte cellulaire par apoptose. Dans le diabète de type 2, les voies de régénération des cellules  $\beta$  par néogenèse ou réplication semblent préservées, en revanche, les phénomènes d'apoptose sont accélérés (multipliés par un facteur de 3 à 10) (46).

Parmi les très nombreux facteurs suspectés de participer à cette apoptose accélérée, l'IAPP (Islet Amyloid Polypeptide ou amyline) paraît un bon candidat. Il s'agit d'un peptide cosécrété par les cellules  $\beta$  avec l'insuline. L'hyperinsulinisme lié au diabète entraîne une surproduction de ce peptide qui s'accumule dans les îlots sous forme de dépôts amyloïdes, détectables à l'autopsie chez plus de 90% des patients diabétiques de type 2 (47). Ces dépôts amyloïdes augmentent l'expression des gènes pro-apoptotiques P53 et P21 et participent au stress oxydatif, mécanisme à l'origine de la dégénérescence de l'îlot (48). Ces dépôts apparaissent dans des situations de stimulation excessive des cellules  $\beta$ , mais avant le diabète, dont ils ne sont donc pas simplement une conséquence.

Un autre facteur dont la toxicité est bien documentée est l'accumulation d'acides gras dans les cellules  $\beta$  qui activent, via divers mécanismes, des voies pro-apoptotiques. Il s'agit de l'un des mécanismes de la lipotoxicité.

L'hyperglycémie chronique, elle aussi, exerce un effet toxique sur la cellule  $\beta$  (49). Celle-ci est capable d'aggraver, et même d'induire, des anomalies non seulement de l'action de l'insuline, mais également de sa sécrétion. C'est un autre versant du phénomène de glucotoxicité.

Le mécanisme principal implique le transporteur GLUT-2 au niveau des îlots de Langerhans. L'hyperglycémie chronique diminue le nombre et l'affinité de ces protéines. Ce mécanisme entraîne une diminution de la glycolyse intra îlots, signal capable d'induire l'insulinosécrétion.

Il existe par ailleurs de nombreux autres mécanismes par lesquels l'hyperglycémie exerce un effet nocif sur la cellule  $\beta$ . Ceux-ci sont complexes et multiples faisant, entre autres, intervenir un stress oxydatif, une augmentation de la production de cytokines, des interférences dans les voies de phosphorylation et une augmentation de l'expression d'IAPP.

#### *b) Anomalies qualitatives*

En plus des anomalies quantitatives, il existe une série de dysfonctionnements plus subtils de la fonction  $\beta$  insulaire.

La pulsatilité spontanée de la sécrétion d'insuline est altérée, tant dans sa composante rapide que dans ses oscillations plus lentes ou ultradiennes (50).

La proportion d'insuline sécrétée sous forme de proinsuline, qui est normalement très faible chez les sujets sains, s'accroît parallèlement à la sévérité du diabète, ce que l'on attribue

généralement à une maturation insuffisante du processus sécrétoire en raison de l'hyperstimulation des cellules  $\beta$  par l'hyperglycémie (51).

Lors d'un repas ou d'une surcharge orale en glucose, la réponse insulinique initiale (pic insulinique précoce) est insuffisante alors que l'amplitude de la réponse tardive est mieux conservée, car le stimulus hyperglycémique plus marqué permet de compenser le déficit sécrétoire.

### 3. *Autres Mécanismes*

#### a) *Perte de l'effet incrétine*

Le système gastro-intestinal est impliqué via des anomalies de sécrétion des incrétine, le GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) et le GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) (52).

Chez le sujet non diabétique, ces hormones sont sécrétées lors de l'arrivée du bol alimentaire et stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose dépendante. Elles vont également avoir un effet cérébral en créant une sensation de satiété (53).

Chez les sujets diabétiques, la sécrétion de GLP1 par les cellules L de l'intestin grêle distal est diminuée voir abolie (52–54). La sécrétion de GIP par les cellules K de l'intestin grêle proximal est quant à elle augmentée cependant, on observe une résistance à son effet insulinosécrétoire (55).

Le déficit en GLP1, puissant inhibiteur de la sécrétion de glucagon, entraîne par ailleurs une élévation majeure de la glucagonémie post prandiale (56).

#### b) *Anomalies de la cellule $\alpha$*

La sécrétion de glucagon est augmentée (57). Il s'agit pour une part d'un effet lié aux anomalies des incrétones mais également d'un problème intrinsèque à l'îlot pancréatique. Cette hypersécrétion joue un rôle important dans l'augmentation de la production hépatique de glucose qui est étroitement corrélée à la glucagonémie (58).

#### c) *Anomalies rénales*

Les reins filtrent en moyenne 162 g de glucose par jour chez un sujet sain. 90 % de celui-ci est réabsorbé par le transporteur SGLT2 au niveau du tubule contourné proximal et les 10% restant sont réabsorbés par SGLT1 au niveau du segment distal. En conséquence on ne retrouve pas de glucose au niveau des urines (59). Chez les diabétiques de type 2, les capacités de réabsorption sont augmentées de l'ordre de 20% par hyperactivité de SGLT2 (59). Cette anomalie adaptative entretient donc le phénomène d'hyperglycémie.

#### d) *Anomalies du Système Nerveux Central (SNC)*

Il existe un contrôle métabolique au niveau central. Chez la souris, les récepteurs à l'insuline présents dans le SNC jouent un rôle majeur dans l'équilibre pondéral, notamment en diminuant la satiété (60). Chez l'homme, l'hypothalamus, en particulier son noyau medio ventral, serait impliqué (61). A travers le système sympathique, le système nerveux central contrôlerait la néoglucogénèse hépatique. Toutefois, ce système serait défectueux chez le diabétique contribuant à la suractivation de la néoglucogénèse hépatique.

#### 4. Evolution naturelle du diabète de type 2

L'évolution d'une tolérance au glucose normale vers un diabète passe par un stade d'intolérance au glucose au cours duquel la glycémie n'atteint pas encore une valeur considérée comme diabétique, mais n'est plus strictement normale. A ce stade, l'insulinémie basale ou postprandiale est généralement élevée en valeur absolue, mais insuffisante par rapport au niveau glycémique concomitant (62). La réponse insulínique précoce et la sensibilité des cellules  $\beta$  au glucose sont, en revanche déjà significativement diminuées(63).

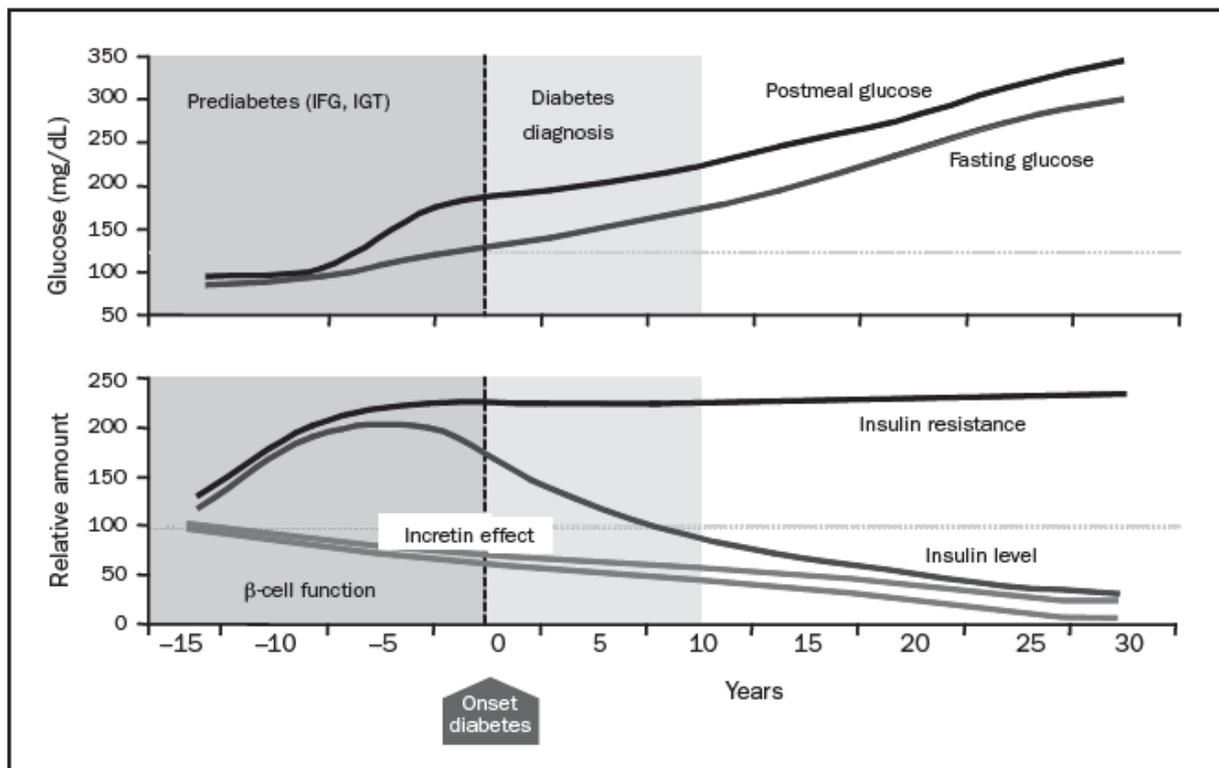


Figure 4. Histoire naturelle du diabète de type 2 (64)

IFG Impaired Fasting Glucose (Elevation de la glycémie à jeun), IGT Impaired Glucose Tolerance (Altération de la tolérance au glucose)

Le passage d'une intolérance au glucose vers le diabète est marqué par une détérioration supplémentaire de la réponse insulínique précoce et de la sensibilité à l'insuline ainsi que par une chute de la sécrétion basale et post-prandiale d'insuline (62). On peut définir l'apparition du diabète comme le moment où la sécrétion d'insuline n'est plus capable de compenser la résistance à l'hormone. Une fois installé, le diabète de type 2 a tendance à s'aggraver au cours du temps de manière plus ou moins rapide selon les cas.

La chute progressive de l'insulinémie face à une élévation de la glycémie observée dans toutes les études longitudinales plaide en faveur d'un "épuiement pancréatique".

Les élévations chroniques de la glycémie et des acides gras libres sont la conséquence à la fois du déficit insulinosécrétoire et de l'insulinorésistance. Elles sont susceptibles de majorer ces

deux phénomènes. Ces processus, appelés respectivement phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, conduisent à des cercles vicieux qui jouent certainement un rôle dans l'aggravation progressive de la maladie.

## **C. Stratégie thérapeutique**

Avec la multiplication des traitements antidiabétiques, les sociétés savantes publient de façon régulière des recommandations sur la stratégie thérapeutique. Cependant, l'avancée des connaissances physiopathologiques remet en cause la classification actuelle du diabète et les algorithmes décisionnels proposés dans le cadre du diabète de type 2.

### ***1. Recommandations actuelles***

Depuis une décennie, ces recommandations ont mis l'accent sur la nécessité d'individualiser la prise en charge. Cette personnalisation se concrétise dans la détermination d'un objectif thérapeutique ainsi que dans le choix du traitement. L'insuline tient une place particulière dans la thérapeutique en tant que derniers recours.

#### *a) L'objectif thérapeutique*

La cible glycémique est désormais individualisée. Elle est fixée en fonction de nombreux facteurs incluant l'espérance de vie, les comorbidités, les antécédents cardio-vasculaires, la durée d'évolution du diabète, le risque d'hypoglycémie mais aussi la motivation du patient.

La cible est stricte (HbA1C entre 6 et 6.5 %) chez un sujet jeune sans comorbidités. A l'inverse, chez un patient dit « fragile », âgé, souffrant de comorbidités et vulnérable aux hypoglycémies, l'objectif d'HbA1C sera moins rigoureux, inférieur à 8 %. L'HAS distingue même un groupe de personnes âgées dites « malades » dont l'espérance de vie est limitée chez qui la cible d'HbA1C se situe en dessous de 9% (65).

#### *b) Les moyens thérapeutiques*

Sur le plan thérapeutique, les règles hygiéno-diététiques restent la base. Elles sont indispensables dans la prise en charge et font partie intégrante du traitement.

La metformine est le médicament de première intention en dehors de ses contre-indications ou de l'apparition d'une intolérance (65–68). Elle est instaurée initialement en monothérapie, en plus des règles hygiéno-diététiques, sauf en cas de déséquilibre important auquel cas une bithérapie voir une association avec une insulinothérapie peuvent être débutées d'emblée (65,67).

S'il n'existe pas de consensus international quant aux médicaments de deuxième ligne, la stratégie préconisée est cependant la même. Il s'agit d'une logique de test thérapeutique « try and see » en anglais (69). L'efficacité du traitement est évaluée par l'HbA1C trois mois après sa mise en place. En cas d'échec, le clinicien peut soit changer la molécule de deuxième ligne soit introduire une troisième thérapeutique. En cas d'efficacité, le traitement est réévalué régulièrement, chaque trois mois, par l'HbA1C.

Le choix des molécules à introduire est personnalisé. Les paramètres à prendre en compte sont nombreux. Certains sont non modifiables, comme l'âge, le risque cardio-vasculaire, les

antécédents ou le risque d'hypoglycémie tandis que d'autres peuvent être modifiés, comme le poids ou l'acceptation du traitement. Le coût des traitements, le niveau de déséquilibre et la présence de signes cliniques, en particulier d'insulinopénie, sont également à prendre en compte.

Les classes disponibles sont nombreuses : sulfamides hypoglycémisants et apparentés (glinides), thiazolidinediones, inhibiteur de la Di Peptyl Peptidase 4 (DPP-4), agonistes du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), inhibiteurs de Sodium-Glucose Cotransporteur 2 (SGLT2) et enfin insuline sous forme lente, intermédiaire ou ultra-rapide. L'introduction de l'une ou l'autre molécule devra tenir compte des facteurs cités précédemment ainsi que des effets indésirables, contre-indications et mode d'action propre de chaque médicament. Le choix se base donc uniquement sur des critères cliniques. A l'exception de la glycémie ou de l'HbA1C, aucun marqueur biologique n'est, à ce jour, recommandé pour guider le clinicien.

### *c) Place de l'insulinothérapie*

Compte tenu du caractère évolutif du diabète de type 2 et de l'altération progressive de la fonction  $\beta$  cellulaire, le recours à l'insuline est inéluctable à long terme. L'insulinothérapie est donc invariablement le traitement de dernier recours.

Les sociétés savantes recommandent la mise en place d'une insulinothérapie en cas de déséquilibre important du diabète, à la découverte ou à l'occasion d'un épisode intercurrent. Une HbA1C > 10 % ou des glycémies > 3g/l sont des critères de mise en place d'une insulinothérapie (65,67). Celle-ci doit être réévaluée à distance afin d'envisager un relai vers un traitement oral si cela est possible. Les critères permettant d'envisager ce relai ne sont pas définis, ils restent à l'appréciation du clinicien.

L'insulinothérapie peut être mise en place en dehors d'un contexte de déséquilibre franc, si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec une bithérapie ou une trithérapie (65–67). L'insuline est instaurée sous sa forme lente ou intermédiaire si le patient est encore naïf d'insuline ou sous forme de schéma à multi-injections si le patient est déjà sous insuline lente ou intermédiaire.

Les enjeux liés à la mise en place de l'insulinothérapie sont importants et celle-ci doit être débutée au moment adéquat.

Un retard à l'introduction de l'insuline, synonyme d'un déséquilibre prolongé du diabète sous d'autres thérapies, est responsable d'une altération plus rapide de la fonction  $\beta$  cellulaire par les phénomènes de gluco et lipotoxicité (70). Or, cette détérioration est préjudiciable pour l'équilibre glycémique à long terme (71).

Une mise en place trop précoce de l'insuline expose le patient de façon prématurée à ses effets indésirables, en particuliers les hypoglycémies. La dangerosité des hypoglycémies sévères sur le plan cardio-vasculaire (72) est amplement reconnue. Les conséquences cognitives restent débattues. L'impact des hypoglycémies non sévères est plus discuté (73). Elles augmentent cependant le risque de chutes et de traumatismes, en particulier chez le patient âgé (74) et le risque de syndrome coronarien aigu, chez des patients à haut risque cardiovasculaire (75). Ces hypoglycémies engendrent des coûts qui sont loin d'être négligeables (76).

La prise de poids représente un autre effet indésirable fréquent, or la réduction pondérale, en présence d'un surpoids, est l'un des enjeux majeur du traitement.

L'hyperinsulinisme lié au diabète de type 2 est aggravé par une insulinothérapie mise en place trop tôt. Même si cela reste hypothétique, cela pourrait majorer ses effets délétères (accélération de l'athérosclérose, majoration du risque de développement de processus malins) (77).

## 2. Perspectives pour l'avenir

### a) Une classification du diabète à revoir

La classification du diabète telle qu'elle a été détaillée (annexe 1) guide la prise en charge thérapeutique. Les traitements proposés seront différents en fonction du type de diabète rencontré.

Dans cette classification, chaque diabète est caractérisé de manière précise à l'exception du diabète de type 2. Contrairement aux autres formes, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Il regroupe l'ensemble des diabètes qui n'ont pas pu être classé dans les autres catégories. Il existe donc une grande diversité chez les patients diabétiques de type 2 : aussi bien au niveau du phénotype, obèses ou non, âgés ou non, qu'au niveau du traitement, allant des règles hygiéno-diététiques seules à l'insulinoréquérance. L'hétérogénéité de cette classe de diabète met en évidence l'insuffisance de la classification actuelle.

Leslie et al. (78) mettent en évidence le manque de critères permettant de classer les patients. Ils insistent sur la nécessité de mieux caractériser les diabètes afin de mieux les traiter. Ils proposent d'élargir le nombre de paramètres à prendre en compte afin d'obtenir un diagnostic plus précis. Parmi ces éléments, on note la présence du C-peptide (CP) comme marqueur de la fonction  $\beta$  cellulaire.

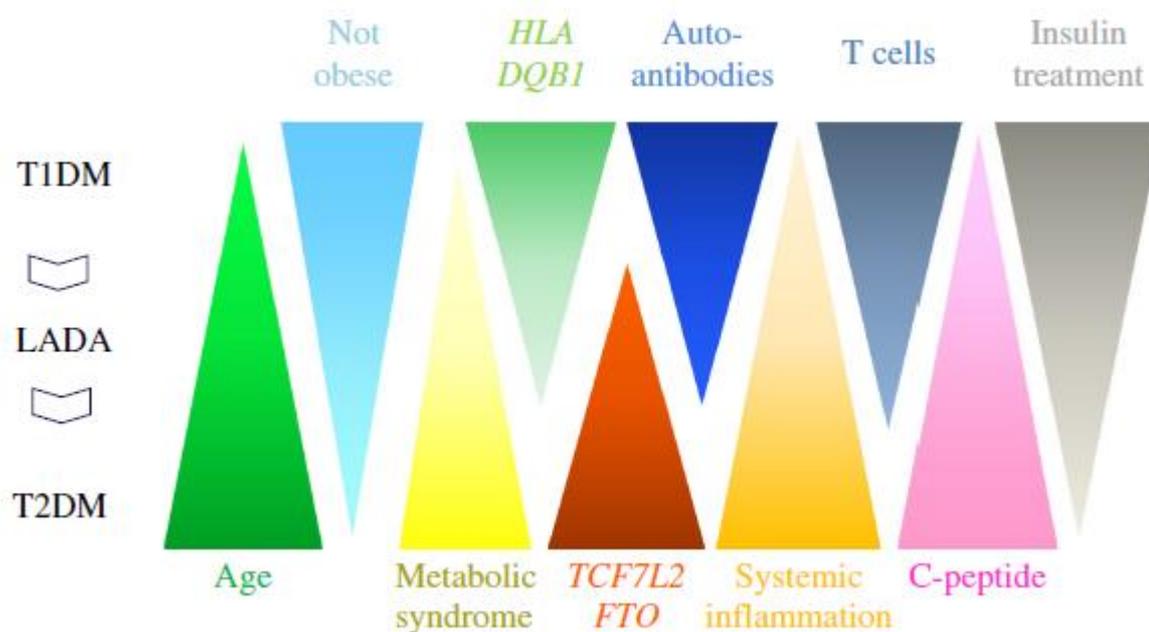


Figure 5. Illustration du spectre des différentes formes de diabètes (78)

T1DM : Diabète de type 1, LADA : Latent Auto-immune Diabetes in Adults, T2DM : Diabète de type 2, HLA : Human Leukocyte Antigen, FTO : Fat mass and Obesity-associated protein

Selon M. McCarthy (79) le système de classement actuel est un « pigeonhole model » qu'on pourrait traduire par « modèle de case ». Il considère que chaque patient est placé dans une « case » diagnostique qui ne lui est pas spécifique. Cela revient à « formater » le patient et aboutit soit à

ignorer certains aspects de sa maladie et autant de possibilités thérapeutiques, soit, au contraire, à lui proposer des traitements inappropriés.

Devant ce constat d'échec, de nouvelles perspectives sont envisageables. M. Mc Carthy (79) suggère en alternative l'utilisation d'un modèle dit « de la palette » en référence à une palette de peinture. Dans son analogie, les couleurs sont autant de processus physiopathologiques déterminés (génétiques, environnementaux, auto-immuns...) qui cumulées les uns avec les autres vont aboutir au diabète. Dans ce modèle, chaque patient présente un diabète individuel, somme unique des différents processus identifiés. Ce diabète est évolutif car plusieurs des processus incriminés ne sont pas fixes dans le temps. L'intérêt de cette nouvelle classification « de la palette » serait d'adapter le traitement aux processus identifiés plutôt que de proposer des traitements standards pour tel ou tel diagnostic. Les paramètres proposés par Leslie et al. (78) pourraient représenter certains des processus proposés par le modèle de la palette.

L'utilisation d'une telle méthode de classification pourrait permettre d'évoluer vers une diabétologie de précision.

### *b) Diabétologie de précision*

La médecine de précision, ou personnalisée, est un concept récent. Elle repose sur l'adaptation du traitement aux caractéristiques individuelles d'un patient ou d'un sous-groupe précis de population. Elle est apparue en oncologie avec l'émergence des thérapies ciblées. Ces traitements visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Il ne s'agit donc plus du traitement d'une maladie « le cancer X » mais d'une thérapeutique individualisée en fonction de caractéristiques morphologiques, biologiques ou génétiques.

La médecine de précision aurait toute sa place en diabétologie (69). En effet, le diabète, et plus encore le diabète de type 2, unifie sous un terme générique des réalités hétérogènes. Afin de pouvoir affiner la prise en charge, il serait nécessaire d'identifier des marqueurs permettant une meilleure individualisation des thérapeutiques.

Ces marqueurs pourraient être génétiques (69,78) mais également biologiques avec l'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire.

## **D. Evaluation de la fonction $\beta$ cellulaire**

L'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire repose à la fois sur la mesure de l'insulinorésistance et celle de l'insulinosécrétion. Ces deux paramètres sont étroitement intriqués.

### ***1. Evaluation de l'insulinorésistance***

L'insulinorésistance fait partie des caractéristiques du syndrome métabolique. Les différents paramètres de ce dernier, cliniques ou biologiques, sont corrélés à l'insulinorésistance. Il existe également des tests spécifiques qui permettent d'évaluer l'insulinorésistance de façon plus précise.

#### *a) Le syndrome métabolique*

Le syndrome métabolique rassemble plusieurs facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires caractérisé par l'apparition d'une insulinorésistance.

Le concept précurseur du syndrome métabolique apparaît dès 1950, décrit par J. VAGUE qui met en relation l'obésité androïde et des maladies métaboliques comme le diabète de type 2, la goutte ou l'athérosclérose (80). Quelques décennies plus tard, en 1985, M. MODAN met en évidence l'hyperinsulinémie comme lien entre l'obésité, l'HTA et l'intolérance au glucose (81). C'est G. M. Reaven, en 1988 qui le premier décrit un syndrome caractérisé par l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance, la dyslipidémie, l'HTA et la maladie coronarienne (82). Il l'appelle « Syndrome X ». Cette entité a depuis porté plusieurs autres noms dont « Syndrome d'insulinorésistance », « Syndrome Polymétabolique » et « Syndrome Métabolique ». C'est cette dernière appellation qui s'est finalement imposée. Une importance particulière lui est accordée dans la littérature car il présente une prévalence qui évolue de façon extrêmement croissante et qu'il est associé à une augmentation importante de la mortalité cardio-vasculaire (83).

La première définition officielle émane de l'OMS, elle date de 1999. Parmi les autres définitions notables, on remarque celle de la NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), qui date de 2002, du groupe EGIR (Groupe Européen d'Etude de l'InsulinoRésistance) et de la Fédération Internationale du Diabète (FID). L'ensemble de ces définitions sont présentées dans le tableau 1.

#### *a) Marqueurs cliniques de l'insulinorésistance*

##### **(1) Mesures Anthropométriques**

L'excès de poids, en particulier l'adiposité intra abdominale est étroitement corrélée à l'insulinosensibilité. Cela a été démontré dans des études où la mesure de cette graisse intra abdominale était réalisée par imagerie de type TDM ou IRM (84–86). Dans la mesure où il est impossible de réaliser ces examens pour une telle indication en pratique courante, on se limite à quelques paramètres anthropométriques simples plus ou moins bien corrélés avec la graisse intra-abdominale.

On a longtemps utilisé le rapport tour de taille/tour de hanche qui a été remplacé par le

simple périmètre abdominal. Celui-ci est en effet le meilleur reflet de la graisse viscérale et de l'insulinorésistance (87). La limite supérieure du tour de taille n'est pas consensuelle (tableau 1). Il est cependant établi qu'elle est différente en fonction du sexe et de l'origine de la population.

Le tour de taille est un meilleur prédicateur du risque de maladies cardiométaboliques que l'obésité en elle-même (évaluée par l'indice de masse corporelle) (88).

### (1) HTA

L'élévation de la tension artérielle est un marqueur d'insulinorésistance, et ce même chez des sujets de poids normal (89). Elle est l'un des éléments de la définition du syndrome métabolique. Le seuil caractérisant l'HTA varie entre 140/85 et 135/85 mmHg.

Le lien entre l'insulinorésistance et l'HTA relève de l'action de l'insuline sur le système nerveux sympathique et la pompe Na-K-ATPase. L'insuline exerce un effet activateur sur le système nerveux sympathique et stimule la réabsorption rénale du sodium à des niveaux de concentration observés dans les états d'insulinorésistance (90).

Tous les sujets hypertendus n'ont pas nécessairement d'anomalies métaboliques, mais celles-ci sont beaucoup plus fréquentes dans cette population. En effet, le risque relatif de présenter une HTA augmente avec l'insulinorésistance et réciproquement (91). Un syndrome métabolique, témoin de l'insulinorésistance, est présent chez 34 % des hypertendus (92).

#### *a) Marqueurs biologiques de l'insulinorésistance (hors métabolisme glucidique)*

### (1) Anomalies lipidiques

**L'hypertriglycéridémie** est l'un des éléments de la définition du syndrome métabolique. La plupart des définitions considèrent un seuil à 1.5 g/l.

Elle est principalement liée à la surproduction hépatique de particules VLDL (Very Low Density Lipoprotein) riches en TG, induite par l'excès de flux portal des acides gras libres. Par ailleurs, la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), conséquence de l'insulinorésistance, entraîne une réduction du catabolisme des VLDL, ce qui contribue également à l'hypertriglycéridémie. Enfin, l'augmentation de la sécrétion des adipocytokines et la diminution de l'adiponectine peuvent aussi jouer un rôle vis à vis des anomalies du métabolisme des VLDL.

Elle est très fréquemment associée à l'insulinorésistance. Dans une cohorte espagnole de 929 patients présentant une hypertriglycéridémie, 72 % présentent un syndrome métabolique (93).

**La diminution du taux de HDL-C** (High Density Lipoprotein Cholesterol) est classiquement associée à l'insulinorésistance. Il s'agit également de l'un des éléments du syndrome métabolique. Le seuil est fixé en fonction du sexe il varie entre 0.35 et 0.50 g/l.

Le remodelage des particules HDL-C dépend de l'hypertriglycéridémie. En effet, l'excès de particules VLDL riches en TG induit une augmentation des échanges de TG et de cholestérol estérifié, conduisant à la formation intermédiaire de particules HDL-C enrichies en TG. Par ailleurs, le catabolisme des HDL-C est accru par augmentation du catabolisme de l'apoA1 des HDL-C. A noter toutefois que des taux bas de HDL-C existent même sans élévation des TG plasmatiques. Ceci suggère que l'insulinorésistance en elle-même joue un rôle sur le métabolisme des HDL-C.

Le ratio TG/HDL-C est fortement corrélé avec l'insulinorésistance (94,95).

Tableau 1. Définitions du syndrome métabolique

	OMS	NCE ATP III	EGIR	FID
Définition	Troubles de la tolérance glucidique/IR Et Au moins 2 autres facteurs	Au moins 3 facteurs	Troubles de la tolérance glucidique/IR Et Au moins 2 autres facteurs	Obésité abdominale Et Au moins 2 autres facteurs
Troubles de tolérance glucidique et IR	Anomalie de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) et/ou IR	Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/l	Diabète de type 2 ou Glycémie à jeun $> 1,10$ g/l	Diabète de type 2 ou Glycémie à jeun $\geq 1,00$ mg/dl
Hypertension Artérielle	$\geq 140/90$ mmHg ou Ttt antiHTA	130/85 mmHg ou Ttt antiHTA	PAS $\geq 140$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg ou Ttt antiHTA	$\geq 130/85$ mmHg ou Ttt antiHTA
Dyslipidémie	TG $\geq 1,5$ g/l et/ou HDL-C $< 0,35$ g/l (H), $< 0,39$ g/l (F)	TG $\geq 1,5$ g/l HDK-C $< 0,4$ g/l (H), $< 0,5$ g/l (F)	TG $\geq 180$ mg/dl ou HDL-C $< 0,4$ g/l	TG $\geq 1,5$ g/l ou HDL-C $< 0,4$ g/l (H), $< 0,5$ g/l (F)  ou ttt spécifique de ces troubles lipidiques
Obésité viscérale ou centrale	Rapport TT/TH $> 0,9$ (H), $< 0,85$ (F)  et/ou IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	TT $> 102$ cm (H), $> 88$ cm (F)	TT $> 94$ cm (H), $> 80$ cm (F)	Propre à la population et au sexe  Pour les européens $\geq 94$ cm (H), $\geq 80$ cm (F)
Autre	Rapport albumine/créatinine $\geq 30$ mg/g			

OMS : Organisation Mondiale de la Santé, NCE ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, EGIR : Groupe Européen d'étude de l'InsulinoRésistance, FID : Fédération Internationale du Diabète, IR : InsulinoRésistance, ttt antiHTA : traitement anti hypertenseur, HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol, TG : Triglycérides, TT : Tour de taille, TH : Tour de hanche, H : Homme, F : Femme

## (2) Anomalies du bilan hépatique

Elles sont caractérisées par l'élévation des activités de l'Alanine Aminotransférase (ALAT) et de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) avec une baisse du rapport ASAT/ALAT ainsi que l'élévation de l'activité de la Gamma Glutamyl Transpeptidase (GGT). Ces anomalies sont liées à une surcharge graisseuse non alcoolique (Non Alcoholic Fatty Liver Diseases, NAFLD) qui vont de la simple stéatose à la stéato-hépatite mieux connue sous le nom de Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH). Cette surcharge graisseuse est objectivée par une hyperéchogénicité à l'échographie hépatique.

La stéatose est liée, pour une part, à l'afflux hépatique des acides gras libres liée à la lipolyse accrue dans le cadre de l'insulinorésistance. La présence d'une stéatose hépatique pure entraîne également, à elle seule une insulinorésistance hépatique dite centrale. Il est donc difficile de savoir qui apparaît en premier de l'insulinorésistance ou de la stéatose hépatique, cependant, une fois présentes, ces deux anomalies participent à la persistance d'un cercle vicieux.

L'accumulation des acides gras dans le foie, due à leur import ou leur synthèse *de novo*, participe à l'apparition d'un stress oxydatif lié à la génération d'espèces réactives de l'oxygène. Ces mécanismes inflammatoires responsables de la souffrance et de la mort des hépatocytes participent à l'activation des cellules stellaires responsable de la fibrogénèse.

La NAFLD est beaucoup plus fréquente dans la population présentant un syndrome métabolique. Sa prévalence est de 17 % si aucun des critères du syndrome métabolique n'est présent alors qu'elle est de 91 % si les 5 critères de la définition NCE ATP III sont présents. Si on respecte la présence de 3 critères comme dans la définition, sa prévalence est de 30 %. (96).

## (3) Marqueurs de l'inflammation

Le syndrome métabolique est associé à un état d'inflammation chronique modérée. Les mécanismes de cette inflammation ont été décrits dans le chapitre sur la physiopathologie.

Cet état inflammatoire est caractérisé par une élévation plasmatique des protéines de l'inflammation dont la protéine C réactive (CRP). Une élévation de la CRP est corrélée à la présence d'un syndrome métabolique (97,98).

## (4) Anomalies du bilan martial

Il s'agit principalement de l'hyperferritinémie. Celle-ci n'est pas un reflet de la surcharge en fer comme dans l'hémochromatose car le coefficient de saturation de la transferrine reste normal. L'insulinorésistance est responsable d'un stress oxydant et d'un état inflammatoire chronique qui expliquent l'augmentation de la ferritinémie.

L'association entre l'hyperferritinémie et insulinorésistance a été amplement démontrée (99,100).

### *b) Marqueurs spécifiques de l'insulinorésistance*

L'ensemble des éléments décrits jusqu'ici sont corrélés à l'insulinorésistance mais n'en sont pas spécifiques. Plusieurs tests dynamiques ont été créés afin de l'évaluer. Des index, calculés à partir de prélèvements à jeun, ont également été conçus à cet effet. Le tableau 2 reprend l'ensemble de ces évaluations spécifiques.

## (1) Test dynamiques

***Le clamp euglycémique hyperinsulinémique (CEH)*** est la méthode de référence (101). Son principe repose sur une perfusion d'insuline à débit continu associée à une perfusion variable de glucose adapté de façon à maintenir la glycémie normale et constante. Celle-ci est mesurée toutes les 5 à 10 minutes afin de décider des quantités de glucose à apporter. Elle peut être couplée à l'utilisation d'un isotope stable du glucose pour mesurer avec précision l'utilisation totale du glucose.

Le postulat du test est que la quantité d'insuline injectée est suffisante pour inhiber la synthèse hépatique du glucose. Dans ce cas, la quantité de glucose injectée pour maintenir la glycémie stable est le reflet inverse de la sensibilité à l'insuline. En effet, plus la sensibilité est grande, plus la glycémie devrait baisser et plus la quantité de glucose à perfuser est élevée. A l'inverse, chez un sujet insulino-résistant, la glycémie baisse peu et la quantité de glucose nécessaire est peu importante.

Le CEH comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une méthode lourde et peu réalisable en pratique clinique, réservée aux protocoles de recherche. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse de la méthode de référence, il n'existe pas de consensus sur la dose d'insuline à administrer, la durée du test ou la façon d'exprimer ses résultats.

Plusieurs paramètres peuvent être utilisés pour exprimer les résultats. On en retient principalement deux :

- Le Glucose Infusion Ration (GIR) : il correspond à la moyenne de la quantité de glucose infusée lorsque l'état d'équilibre est obtenu.

- L'Insulin Sensitivity (IS) : elle représente le ratio  $GIR/Ge \times \Delta Ie$  où  $Ge$  est la glycémie obtenue à l'état d'équilibre et  $\Delta Ie$  la différence entre l'insulinémie de base, avant le début du test, et celle obtenue à l'état d'équilibre du test.

***Le clamp hyperglycémique*** constitue une alternative au CEH (101). Il consiste à réaliser une perfusion de glucose pour maintenir la glycémie au-dessus de la normale (5.5 ou 7 mmol/l) afin de provoquer une réponse insulinosécrétoire. L'apport de glucose est secondairement adapté afin de maintenir la glycémie au niveau souhaité.

Cette méthode permet d'évaluer à la fois l'insulino-résistance et l'insulinosensibilité. Sa corrélation avec le CEH est bonne.

Comme le CEH, il est difficilement réalisable en pratique clinique. Par ailleurs, il est possible que par cette méthode, la néoglucogénèse hépatique, incomplètement supprimée, soit responsable d'une sous-estimation de la sensibilité à l'insuline. Cela signifie qu'une partie du glucose permettant de stabiliser la glycémie est endogène et n'est donc pas comptabilisé dans le glucose apporté qui permet de calculer le GIR. Enfin, cette méthode est difficilement réalisable chez les patients en hyperglycémie à jeun ce qui limite son utilisation.

Tableau 2.

Tableau 2. Méthodes les plus utilisées en pratique et en recherche pour mesurer la sensibilité à l'insuline

	Méthodologie	Avantages	Inconvénients
CEH	Infusion d'insuline à débit constant Calcul de la quantité de glucose pour maintenir la glycémie constante	Méthode de référence Mesure IR et IS	Lourdeur technique Durée du test et dose d'insuline non standardisée
Clamp Hyperglycémique	Infusion de glucose pour élever la glycémie 5 à 7 mmol/l au-dessus de la glycémie basale	Mesure IR et IS	Lourdeur technique Non réalisable si la glycémie à jeun est élevée
Minimal Model	Infusion d'un bolus de glucose, étude de la cinétique de disparition de ce glucose	Mesure IR et IS	Lourdeur technique Formule inadaptée en cas de diabète Mesure indirecte de l'IR
Index de Matsuda lors HGPO	Formule mathématique utilisant la glycémie et l'insulinémie basale et post stimulation	Simplicité Accessibilité Mesure IR et IS	Dépendance à la vidange gastrique Manque de reproductibilité Mesure indirecte de l'IR
Index HOMA/QUICKI	Formule mathématique utilisant la glycémie et l'insulinémie à jeun	Simplicité	Validité encore débattue Manque de reproductibilité Mesure indirecte de l'IR

CEH : Clamp Euglycémique Hyperinsulinémique, HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale, HOMA : Homeostasis Model Assessment, QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, IR : insulino-résistance, IS : Insulinosécrétion

**Le Minimal Model de Bergman** (MMB) (102) repose sur une hyperglycémie provoquée par voie veineuse avec modélisation mathématique des cinétiques de glycémies et d'insulinémies. La sensibilité à l'insuline est estimée à partir de la vitesse de disparition du glucose suite à une injection de glucose éventuellement suivi par une injection de tolbutamide, un sulfamide hypoglycémiant de première génération.

Le MMB est de réalisation plus simple que le clamp. Il a également l'avantage de mesurer à la fois l'insulino-résistance et l'insulino-sécrétion.

Ses limites résident principalement dans la difficulté d'interprétation des résultats, en particulier chez les diabétiques. Par ailleurs, la mesure de la sensibilité n'est pas directe, contrairement au clamp.

**L'hyperglycémie provoquée par voie orale** (HGPO) ne permet pas de mesurer directement l'insulino-résistance (48). Ceci est lié à sa faible reproductibilité. En effet, la voie orale entraîne une dépendance à de nombreux facteurs comme la vidange gastrique, la sécrétion d'hormones intestinales etc.

Cependant, plusieurs équipes ont mis au point des formules mathématiques qui permettent une évaluation de l'insulinorésistance.

Ces formules se basent sur la comparaison des concentrations plasmatiques de l'insuline et du glucose au décours d'une HGPO. De tous ces indices, c'est celui proposé par Matsuda (103), qui a émergé. Par ailleurs, d'autres indices d'insulinosensibilité ont été proposés, mais ils sont moins souvent utilisés.

L'indice d'insulinosensibilité de Matsuda est obtenu par la formule ci-dessous (glycémie (Gly) exprimée en mg/dl et l'insulinémie (Ins) en mU/l).

$$Ind. de sens. = \frac{10\ 000}{\{(Gly\ T0 \times Ins.\ T0) \times (Gly\ moy.\ postcharge \times Ins\ moy.\ postcharge)\}}$$

Cet indice est très significativement corrélé avec l'estimation de la sensibilité à l'insuline mesurée par le CEH (103).

Si l'index de Matsuda a été utilisé par de nombreuses équipes, force est de reconnaître que le nombre de points et le timing pris en compte dans les études ne sont pas identiques. Quoi qu'il en soit, il a été suggéré que ces diverses modalités n'invalidaient pas la méthode, même si elles rendent plus difficiles les éventuelles comparaisons entre les études.

## (2) Index obtenus à partir de prélèvements à jeun

Afin de simplifier la mesure de l'insulinorésistance, de nombreux auteurs ont tenté de faire valider des index obtenus à jeun à partir d'une seule prise de sang.

Le problème de ces méthodes est qu'il est difficile d'évaluer l'insulinorésistance dès lors qu'il existe un déficit insulinosécrétoire. En effet, il existe une relation inverse entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline. Dès que la première diminue, la seconde augmente. Tant que la fonction  $\beta$  cellulaire est préservée, le rapport ou le produit de l'insuline et de la glycémie à jeun est le reflet de l'insulinosensibilité. Cependant, dès lors qu'il existe un déficit insulinosécrétoire la validité des index est compromise.

Par ailleurs, le fait d'évaluer l'insulinorésistance à jeun, c'est-à-dire quand la concentration d'insuline est la plus basse et que le glucose est principalement consommé par des organes non insulinosensibles comme le cerveau pose également question.

### ***Indice HOMA (Homeostasis Model Assessment)***

Il s'agit du modèle le plus validé et le plus utilisé. Il a été développé par l'équipe de R. Turner en 1985 (104). C'est un modèle mathématique basé sur les réponses quantitatives des principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose. Cette méthode permet de caractériser, avec deux formules différentes, les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion d'insuline à partir de la glycémie et de l'insulinémie à jeun.

La formule pour mesurer la sensibilité est la suivante (Gly. glycémie en mmol/l et Ins. insulinémie en mU/L) :

$$HOMA\ IR = \frac{Ins \times Gly}{22.5}$$

La corrélation entre l'indice HOMA et le clamp est sujet de controverse. Elle est excellente selon certains (105) alors qu'elle n'est pas meilleure que le simple dosage de l'insulinémie à jeun pour d'autres (106).

La reproductibilité du test fait également polémique. Cette dernière s'est améliorée avec l'utilisation de dosages faibles de l'insuline.

Cet indice peut être utilisé avec une bonne fiabilité même en cas d'altération de la fonction  $\beta$  cellulaire comme c'est le cas dans le diabète de type 2 (107).

L'indice HOMA comporte de nombreuses limites. Il est important de noter que sa fiabilité et de sa reproductibilité ne sont pas reconnues à l'unanimité. Par ailleurs, le test peut être pris en défaut si le prélèvement n'est pas réalisé en situation de stabilité (dans les suites d'un régime hypocalorique, d'une activité physique inhabituelle ou à l'occasion d'un franc déséquilibre du diabète par exemple). Enfin, ces indices ne peuvent pas être utilisés chez les sujets insulinotraités puisque dans ce cas l'insuline mesurée est le reflet de l'intervention thérapeutique.

Plus le résultat est élevé, plus le sujet est insulino-résistant. En l'absence de standardisation du dosage de l'insuline, la comparaison des indices HOMA réalisés lors de différents travaux est hasardeuse. L'utilisation d'un seuil n'est donc en aucun cas validée.

### ***Indice QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)***

Cet indice a été déterminé dans une population de patient obèse, non obèse et diabétique obèse qui ont tous été évalués par la technique du CEH (108). Dans cette étude, la corrélation entre l'indice QUICKI et le CEH est meilleure que celle de l'indice HOMA.

La formule est la suivante (Gly. glycémie en mmol/l et Ins. insulinémie en mU/L) :

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\text{Log (Ins)} + \text{Log (Gly)}}$$

Elle est très proche de celle de l'indice HOMA. Tous les reproches faits à l'indice HOMA sont donc valables pour l'indice QUICKI également.

A l'inverse de l'indice HOMA, il s'agit d'un indice d'insulino-sensibilité. Il diminue donc avec l'insulino-résistance.

## ***2. Evaluation de l'insulinosécrétion***

Dans le diabète de type 2, l'insulinosécrétion est très variable d'un patient à l'autre. Elle peut être relativement préservée comme effondrée en fonction de la durée d'évolution du diabète et des mécanismes physiopathologiques prédominants.

L'insulinosécrétion est un processus complexe qu'il est difficile d'apprécier. Plusieurs marqueurs sont susceptibles de l'évaluer, chacun pouvant être mesuré à jeun ou après stimulation. Les modes de stimulation sont également multiples, chacun présentant des avantages et des inconvénients propres. Tous ces éléments sont retranscrits dans le tableau 3.

## a) Généralités

### (1) Insulinosécrétion physiologique

La sécrétion physiologique d'insuline est un phénomène complexe. Elle est caractérisée par différentes oscillations rapides (pulsatilité de 10-15 minutes), ultradiennes (périodicité de l'ordre de 90-120 minutes), et circadiennes (périodicité de 24h) (109). Par ailleurs la réponse insulinosécrétoire à la prise de glucose est biphasique, avec une réponse précoce et tardive (110,111).

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

Il est important cependant de toujours évaluer l'insulinosécrétion en fonction de la sensibilité à l'insuline. En effet, il existe une relation hyperbolique entre ces deux paramètres (figure 3). Une évaluation de l'insulinosécrétion isolée risquerait de surestimer la fonction  $\beta$ -cellulaire en cas d'insulinorésistance.

### (2) Marqueurs de l'insulinosécrétion

Le premier marqueur de l'insulinosécrétion est l'insuline elle-même. Cependant, son dosage pose plusieurs problèmes. Le premier est sa variabilité qui peut amener à mésestimer la sécrétion hormonale. Le second résulte de la clairance hépatique de l'hormone (112). L'insulinémie est donc différente dans les veines périphériques, après passage hépatique, et dans la circulation portale, là où elle est sécrétée. Par ailleurs ce processus de clairance présente l'inconvénient d'une grande variabilité intra et inter individuelle (113).

Le dosage peut également mesurer des fragments inactifs ou la proinsuline qui peuvent surestimer l'insulinémie (114). Au contraire, une hémolyse mettra en contact l'hormone avec les enzymes qui la dégrade et entrainera une sous-estimation.

Enfin le dosage n'a pas d'intérêt chez les sujets insulinotraités : il est souvent impossible de discerner l'insuline endogène de l'exogène.

Sur le plan pratique, le dosage de l'insuline est coté B70 par la sécurité sociale ce qui correspond à un coût de 18.90 €.

Le dosage du peptide C (CP) offre une alternative intéressante. Le CP est un peptide qui relie les chaînes A et B de l'insuline. Dans les granules de sécrétion, les proconvertases transforment la proinsuline en insuline et CP en clivant ce dernier. Il est donc sécrété de façon équimolaire avec l'insuline. Cependant, contrairement à cette dernière, il ne subit pas d'extraction hépatique significative (112).

Sa clairance est essentiellement rénale, et plus ou moins constante d'un sujet à l'autre. Il a la particularité d'avoir une demi-vie assez longue (30 min vs 3 min pour l'insuline) ce qui limite le biais lié à la variabilité. Il peut être mesuré dans le sérum ou les urines. Du fait de cette clairance rénale, son dosage n'est pas fiable chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (115).

Le CP présente d'autres avantages par rapport au dosage de l'insuline. Il est peu affecté par l'hémolyse (116). Son dosage ne prend pas en compte l'insuline exogène, il peut donc être réalisé chez des patients insulinotraités (117,118).

Le principal inconvénient du CP est le manque de standardisation de son dosage. Ce défaut est à l'origine d'une variabilité importante des résultats en inter-laboratoire, même si la technique

de dosage utilisée est identique (119,120). Cette variabilité rend difficile la comparaison des résultats entre les différentes études.

Le dosage du C peptide est remboursé par la sécurité sociale avec la cotation B65 qui correspond à 17.55€.

Le glucose lui-même étant un stimulus majeur des cellules B, l'insulinosécrétion est augmentée par l'hyperglycémie. En conséquence, il apparaît logique d'ajuster le niveau du CP ou de l'insuline à celui de la glycémie. Le ratio CP/Glycémie est appelé CPR (C-Peptide Ratio).

Selon plusieurs auteurs, ce ratio serait un meilleur marqueur que le CP lui-même (121–124). Ce marqueur serait bien corrélé aux résultats du CEH (122).

### *b) Evaluation de l'insulinosécrétion à jeun*

Compte tenu des valeurs généralement basses de l'insulinémie à jeun, cette analyse a surtout été utilisée pour mettre en évidence un excès de sécrétion insulinique plutôt qu'un déficit. Cependant, l'indice HOMA et le CP peuvent être utilisés afin de rechercher un déficit insulinosécrétoire également.

#### (1) Indice HOMA

Il permet d'apprécier à la fois la sensibilité (HOMA-IR) et la sécrétion d'insuline (HOMA-B) à partir de l'insulinémie et la glycémie à jeun, à travers deux formules différentes.

La formule de l'index HOMA-B est la suivante (Gly. glycémie en mmol/l et Ins. insulinémie en mU/L) :

$$\text{HOMA} - \text{B} = \frac{20 \times \text{Ins}}{\text{Gly} - 3.5}$$

Cependant il conviendrait de réaliser 3 prélèvements à quelques minutes d'intervalle pour limiter le biais lié à la pulsativité sécrétoire (104). Toutes les limites de la formule HOMA-IR s'appliquent également à la formule HOMA-B.

#### (2) C-Peptide

En pratique courante, le CP est mesuré en période de jeune. La glycémie étant relativement stable à jeun, l'insulinosécrétion est présumée stable elle aussi. Les dosages réalisés à jeun sont en général plus reproductibles, aussi bien en intra qu'en interindividuel.

Ils sont néanmoins à interpréter avec précaution s'ils ne sont pas couplés avec une mesure de l'insulinorésistance.

### c) *Evaluation de l'insulinosécrétion après stimulation*

Ces épreuves font apparaître un état d'insulinopénie avec plus d'acuité que les dosages à jeun. Elles ont également le mérite d'étudier le profil cinétique de sécrétion.

Nous ne reviendrons pas sur les techniques du clamp et du minimal model qui permettent d'évaluer aussi bien l'insulinosensibilité que l'insulinorésistance.

#### (1) Repas test

Il consiste à faire ingérer au patient un repas standardisé, le plus souvent un petit déjeuner, et à mesurer différents paramètres biologiques (glycémie, insulinémie, CP) sur une durée variable, en général entre 60 et 120 minutes.

Il peut s'agir d'un petit déjeuner « standard » (125) ou d'association de boisson et/ou barre nutritives (126). Le repas test offre l'avantage d'une stimulation physiologique et prend en compte l'importante contribution des incrétones, ces hormones digestives qui potentialisent la réponse insulinosécrétoire (127).

Le repas test présente plusieurs avantages.

Sa réalisation est simple et peu onéreuse. Une étude menée auparavant dans notre centre a confirmé sa faisabilité tout en respectant des critères de qualité. Cette étude a également permis de mettre en évidence un profil de CP et CPR différent chez des patients diabétiques non insulinés et des patients non diabétiques lors d'un repas test (128).

D'autres études ont démontré la fiabilité du repas test. Des travaux ont montré une bonne corrélation avec le test au glucagon chez des patients diabétiques de type 2 (129,130). Plus récemment, Fujioka et al. (130). ont fait état d'une meilleure stimulation par le repas-test que par le test au glucagon chez des patients diabétiques équilibrés.

La principale limite du repas test réside dans son évaluation limitée de l'insulinosécrétion en cas d'hyperglycémie (130). Cela peut poser problème chez les patients diabétiques, en particuliers s'ils doivent arrêter leur traitement pour l'évaluation.

Le repas test a longtemps été considéré comme peu reproductible en raison des aléas de la vidange gastrique, cependant une étude récente fait état d'une excellente reproductibilité chez des patient non diabétique (131).

Il n'est pas démontré que le repas test évalue l'insulinorésistance, ce qui pose question pour un test évaluant l'insulinosécrétion.

Tableau 3. Test dynamiques les plus utilisés en pratique et en recherche pour mesurer l'insulinosécrétion.

	Méthodologie	Avantages	Inconvénients
Repas test	Mesure de CP, Gly, Ins après un petit déjeuner calibré	Simple Physiologique Evaluation de l'effet incrétine	Manque de reproductibilité ? Affecté par l'hyperglycémie Evalue IR ?
HGPO	Idem après prise 75 g de glucose PO	Simple Evalue l'effet incrétine Mesure IR et IS	Dépendance à la vidange gastrique Manque de reproductibilité
HGPV	Injection IVD de 0.3 à 0.5 g/kg de glucose	Simple Reproductible	Ne mesure pas l'effet incrétine Intérêt discuté chez le diabétique (Insensibilité de la cellule $\beta$ )
Test au glucagon	Injection IVD de 1 mg de Glucagon	Simple Reproductible	Non physiologique Couteux Ne mesure pas l'IS
Clamp, Minimal Model		cf Tableau 2	

*IR : Insulinorésistance, IS : Insulinosécrétion, HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale, HGPV : Hyperglycémie Provoquée par Voie Intra Veineuse*

## (2) Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO)

Ce test est assez proche du repas test. Il consiste à faire ingérer 75 g de glucose sous forme liquide et à mesurer les mêmes paramètres sur une durée également variable.

Il apparaît que l'indice de la fonction  $\beta$  le plus approprié est le rapport entre l'augmentation de l'insulinémie et l'augmentation de la glycémie pendant les trente premières minutes. Ce rapport est appelé Index Insulinogénique (II). Il est bien corrélé à la réponse insulinique précoce lors d'une HGPIV (132). Cet indice a l'avantage de mieux mettre en évidence un déficit fonctionnel précoce des cellules  $\beta$  que l'aire sous la courbe des insulinémie ou encore le pic insulinémique.

L'interprétation de l'HGPO reste difficile compte tenu de la dépendance à la vidange gastrique. Sa reproductibilité n'est pas démontrée dans cette indication.

Elle a l'avantage de pouvoir évaluer l'insulinorésistance. Cette mesure est toutefois indirecte, elle nécessite l'utilisation de formules mathématiques comme l'index de Matsuda.

## (3) Hyperglycémie Provoquée par Voie Intraveineuse (HGPIV)

Il s'agit de l'injection en intra veineux direct d'une charge de glucose variant de 0.3 à 0.5 g/kg de poids corporel. Elle entraîne une réponse biphasique dont la réponse précoce est la plus intéressante à analyser.

Son principal intérêt est d'être standardisée et donc aisément reproductible. En revanche, elle a le désavantage de s'éloigner de la physiologie. Par ailleurs, elle est peu utile chez le diabétique en raison d'une sidération fonctionnelle de la cellule  $\beta$  émoissant la réponse insulinique précoce.

## (4) Test au Glucagon

Ce test consiste en une injection intraveineuse de 1 mg de glucagon. Son but est de provoquer une réponse insulinosécrétoire explosive qui persiste même chez le diabétique. La réponse évaluée sur le dosage du CP mesuré à 6 minutes est bien corrélée à celle obtenue après divers stimuli dont le repas mixte.

Ce test a l'avantage d'être simple et bien standardisé. Il présente une bonne reproductibilité intra sujet.

Pendant, il est non physiologique ce qui limite sa crédibilité. Par ailleurs, il n'apporte aucune information sur l'insulinosensibilité. Enfin, il est relativement coûteux et connu pour être pourvoyeur d'effets indésirables (nausées, vomissements).

## E. Synthèse

Le diabète de type 2 est maladie multifactorielle dont les mécanismes physiopathologiques sont nombreux et complexes, impliquant de multiples organes. Il existe une insulino-résistance, considérée comme relativement stable associée à une dégradation progressive de la fonction  $\beta$  cellulaire. Le déficit insulinosécrétoire initial est variable en fonction des mécanismes physiopathologiques prédominants.

Sur le plan thérapeutique, les avancées de la recherche ont permis de développer considérablement l'arsenal médicamenteux. On dispose désormais de près d'une dizaine de classe moléculaires différentes à la pharmacodynamie variée afin d'adapter le traitement aux besoins du patient. Les sociétés savantes proposent des algorithmes thérapeutiques dans le but de guider la prise en charge cependant ceux-ci sont basés non pas sur des données positives mais sur des empilements de molécule face à des échecs. Afin d'améliorer la prise en charge, et d'évoluer vers une médecine de précision, il est nécessaire de revoir la classification du diabète et de déterminer des paramètres permettant d'individualiser les thérapeutiques. L'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire est un bon candidat pour cette individualisation.

L'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire comprend nécessairement une mesure de l'insulino-résistance et de l'insulinosécrétion. Il n'existe pas, à ce jour, de technique de référence clairement définie. Le clamp, méthode considérée comme le gold standard, est irréalisable en pratique clinique et ses résultats ne sont pas standardisés. Le CP et le CPR apparaissent comme des paramètres fiables d'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire, en particuliers après stimulation par un repas test.

Ce travail propose d'observer les résultats de l'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire par la méthode du repas test chez des patients diabétiques de type deux. On cherchera dans un premier temps à déterminer s'il existe une différence entre les patients insulinotraités et non insulinotraités. Dans un deuxième temps, on observera si l'évaluation de l'insulinosécrétion par le repas test chez les patients non insulinoréquérants peut être prédictive d'une évolution défavorable de l'HbA1C sous ADO.

## II. MATERIEL ET METHODES

## **A. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la mesure de l'insulinosécrétion par le repas test chez le patient diabétique de type 2.

Les objectifs secondaires sont

- d'évaluer la corrélation entre les marqueurs d'insulinorésistance et les paramètres du repas test
- de déterminer si, chez les patients non insulinoréquerants, les résultats du repas test sont prédictifs de l'évolution de l'HbA1C contrôlée entre trois et six mois après l'évaluation.

## **B. Population**

Le recrutement a été réalisé chez les patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un repas test dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques du CHU de Rouen entre janvier 2014 et mars 2017.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Patient diabétique selon les critères de l'OMS
- Age > 18 ans
- Réalisation d'un repas test durant la période de l'étude

Critères d'exclusion ont été les suivants :

- Anticorps anti GAD, anti IA2 ou anti îlots de Langerhans positifs
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Grossesse
- Impossibilité de classer le patient dans le groupe Insuline (I) ou Non Insuline (NI)

La population a été classée en deux groupes. Les patients ont été classés dans le groupe I (Insuline) dans les cas suivants:

- Insulinothérapie au moment du repas test non sevrée dans les 3-6 mois
- Insulinothérapie instaurée au décours immédiat de la réalisation du repas test pour déséquilibre sous bi ou trithérapie sur des critères cliniques (résultats du repas test encore inconnus du prescripteur)

Les patients ont été classés dans le groupe NI (Non Insuline) si le traitement ne comprenait une insulinothérapie ni à l'inclusion ni au contrôle entre 3 et 6 mois.

Le groupe NI a été divisé en deux sous-groupes. Le sous-groupe NIe (Non Insuline équilibré) regroupe les patients dont l'HbA1C est inférieure ou égale à 7.5% à T<sub>0</sub>. Le sous-groupe NId (Non Insuline déséquilibré) regroupe les patients dont l'HbA1C est strictement supérieure à 7.5% à T<sub>0</sub>.

## **C. Déroulement de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique menée au CHU de Rouen.

## **1. Visite du Repas Test (M0)**

- Prélèvements biologiques :

HbA1c, bilan lipidique (CT, Tg, HDL-C, LDL), créatininémie, ferritinémie, CRP

- Réalisation du Repas test

- Prélèvement sanguin après 6h de jeûne minimum pour dosage plasmatiques de la glycémie (Gly T<sub>0</sub>), de l'insulinémie (Ins T<sub>0</sub>) et du peptide C (CP T<sub>0</sub>)
- Petit déjeuner standardisé (annexe 2)
- 1h après le premier prélèvement : prélèvement sanguin veineux pour dosage plasmatique de glycémie (Gly T<sub>60</sub>), de l'insulinémie (Ins T<sub>60</sub>) et du peptide C (CP T<sub>60</sub>)
- 2h après le premier prélèvement veineux : prélèvement sanguin veineux pour dosage plasmatique de glycémie (Gly T<sub>120</sub>), de l'insulinémie (Ins T<sub>120</sub>) et du peptide C (CP T<sub>120</sub>)

## **2. Visite entre M3 et M6 :**

- Contrôle de l'HbA1C
- Revue des traitements

## **D. Matériel**

### **1. Dosages**

Le dosage de la glycémie a été réalisé sur système Roche/Hitachi Cobas-e®, les résultats sont rendus en mmol/l.

Le dosage de l'insulinémie a été effectué sur système Roche/Hitachi Cobas-e® et module d'immunoanalyse Elecsys® par test immunologique. La méthode utilisée est dite « sandwich » utilisant deux anticorps monoclonaux dont l'interaction est spécifique de l'insuline humaine. Les résultats sont rendus en pg/ml.

Le dosage du peptide C a été réalisé sur système Roche/Hitachi Cobas-e® et d'immunoanalyse Elecsys®. La méthode utilisée est similaire à celle utilisée pour l'insuline. Les résultats sont rendus en pmol/l.

### **2. Evaluation de l'insulinorésistance et de l'insulinosécrétion**

Un score d'insulinorésistance (SI) a été établi à partir des paramètres suivants :

- HTA connue ou traitement anti-hypertenseur
- Dyslipidémie : prise de traitement hypolipémiant ou HDL-C < 0.4 g/l (H), < 0.5 g/l (F) ou Triglycérides > 1.5 g/l
- IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>
- Tour de taille  $\geq$  102 cm chez l'homme ou  $\geq$  88 cm chez la femme
- Ferritinémie > 150  $\mu$ g/l
- CRP > 5 mg/l
- Perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases ou des GGT) ou stéatose hépatique échographique

L'ensemble des éléments est coté 1 ou 0. On réalise la somme des éléments cotés et le total est divisé par le nombre de paramètres pris en compte (manque de données pour certain patients). Le résultat est un chiffre entre 0 et 1.

L'indice QUICKI a été calculé à partir du site <https://sas1.unibas.ch/11calculators-QUICKI.php>.

Les indices HOMA IR et HOMA B ont été calculés chez les patients du groupe NI à partir des formules détaillées plus haut. Ces indices n'ont pas été calculés dans le groupe I, insulinotraité.

### 3. *Analyse statistique*

Un test T de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives un test de Fisher ou du  $\chi^2$  a été réalisé selon les effectifs. Le risque  $\alpha$  est fixé à 5%. L'analyse de corrélation a été réalisée par test de Pearson. L'ensemble de ces tests statistiques ont été réalisés sur le site <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv>

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été tracées pour déterminer les capacités diagnostiques des différents marqueurs. La sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe ROC (AUC) ont été calculés par les logiciels XLSTAT et MedCalc.

### III. RESULTATS

## A. Caractéristiques de la population étudiée

La cohorte initiale se compose de 59 patients.

Elle est divisée en deux groupes.

- le groupe I (Insuline) : 11 patients
- le groupe NI (Non Insuline): 48 patients

Les caractéristiques des deux groupes sont présentées dans le tableau 4. Les diabètes sont, en moyenne, de plus longue durée d'évolution et présentent plus de complications dans le groupe 2, toutefois sans différence significative. L'équilibre du diabète n'est pas différent dans les 2 groupes avec une HbA1C moyenne à 7.7 % [7.3-8.1] pour l'ensemble de la cohorte.

Tableau 4. Caractéristiques des groupes

	Groupe NI	Groupe I	p
Age (année)	57,4 [53,9-61,0]	58,4 [49,5-67,2]	0.85
Durée du diabète (année)	8,0 [5,4-10,6]	11,2 [6,3-16,1]	0.28
Complications (%)	50 [36-64]	82 [58-100]	0.09
Sexe Ratio (H/F)	1,4	0,83	0.51
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,4 [31,4 - 35,4]	34,1 [30,7-37,4]	0.75
HbA1C (%)	7,6 [7,1-8,0]	8,1 [7,4-8,8]	0.28
Nombre de traitement anti diabétique	2,1 [1,8-2,3]	3,4 [2,8-3,9]	< 0,01

Moyenne [IDC 95%], NI : Non Insuline, I : Insuline, IMC Indice de Masse Corporelle

Les paramètres d'insulinorésistance sont présentés dans le tableau 5. Concernant l'insulinorésistance, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.

Tableau 5. Marqueurs d'insulinorésistance

	Groupe I	Groupe NI	p
TT (cm)	115	116 [109 ; 124]	
HDL-C (g/l)	0,5 [0,2 ; 0,8]	0,49 [0,45 ; 0,52]	0,86
TG (g/l)	1,7 [0,7 ; 2,8]	1,6 [1,3 ; 1,9]	0,88
Anomalies du BH (%)	45 [16 ; 74]	57 [37 ; 78]	0,52
Ferritine (mg/l)	87 (65 ; 107)	303 [147 ; 458]	0,65
CRP (mg/l)	6 [4 ; 8]	5 [2 ; 7]	0,81
Score IR	0,62 [0,49 ; 0,73]	0,67 [0,58 ; 0,77]	0,79
HOMA IR	Nc	6,8 [5,0 ; 8,6]	
QUICKI	Nc	0,29 [0,27 ; 0,31]	

Moyenne [IDC 95%], I : Insuline, NI : Non Insuline, TT : Tour de Taille, HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol, TG : Triglycérides, BH : Bilan Hépatique, CRP : C Reactive Protein, score IR : score d'insulinorésistance, HOMA IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin-Resistance, QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, Nc : non calculé

L'analyse des sous-groupes NIe et NId ne met pas en évidence de différence significative au niveau des paramètres suivants : âge, sexe, IMC, durée du diabète, taux de complication et nombre de traitement. Comme attendu, l'HbA1C est plus élevée dans le sous-groupe NId, les patients étant sélectionné sur le déséquilibre du diabète HbA1C (Moy[IDC95%] ; groupe NIe 6.6 [6.4-6.9] vs 9.4 [8.6-10.2] groupe NId ;  $p < 0.01$ ).

Il n'existe pas de différence significative concernant les marqueurs d'insulinorésistance entre les 2 sous-groupes. Le score d'insulinorésistance a cependant tendance à être plus bas dans le groupe NIe (0.49 [0.42-0.56]) que dans le groupe NId (0.59 [0.51-0.68]) ( $p = 0.07$ ).

## B. Analyse des données du repas test

### 1. Comparaison des Groupes Insuline et Non Insuline

#### a) Données du repas test

Les valeurs moyennes des paramètres mesurés lors du repas sont représentées par la figure 6. Le taux de CP et les CPR sont significativement plus bas dans le groupe I que dans le groupe NI,

aussi bien à T<sub>0</sub> qu'à T<sub>60</sub> ou T<sub>120</sub> (p < 0.01). Il n'existe pas de différence significative au niveau de l'insulinémie ou de la glycémie.

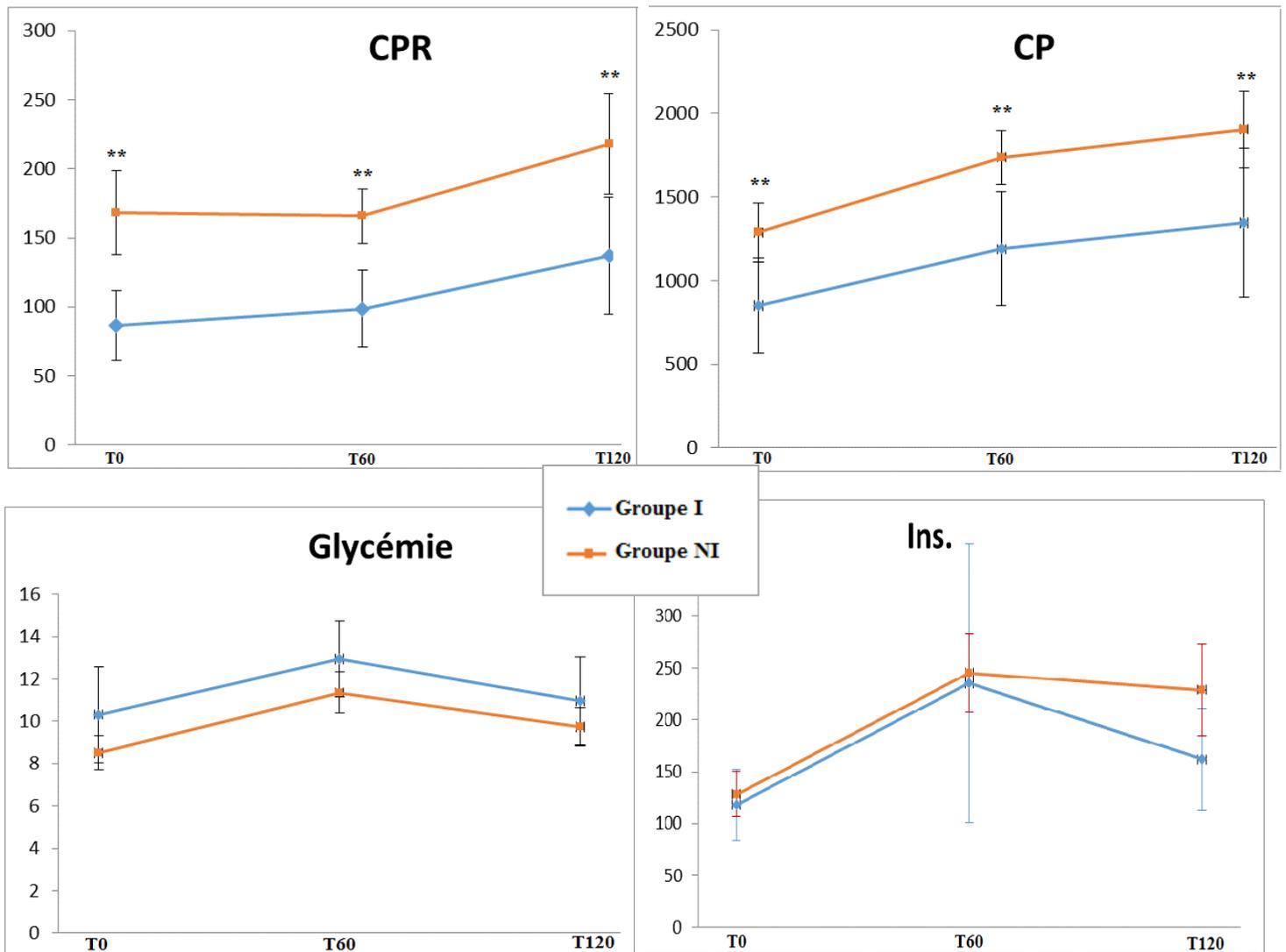


Figure 6. Valeur moyenne des CPR (pmol/mmol), CP (pmol/l), Glycémie (mmol/l) et Insulinémie (pg/ml) avec intervalle de confiance 95 % en fonction du temps T<sub>0</sub>, T<sub>60</sub> et T<sub>120</sub> selon le groupe

CPR : C-Peptide Ratio, CP : C-Peptide et Ins : Insulinémie  
 \*\* p ≤ 0.01

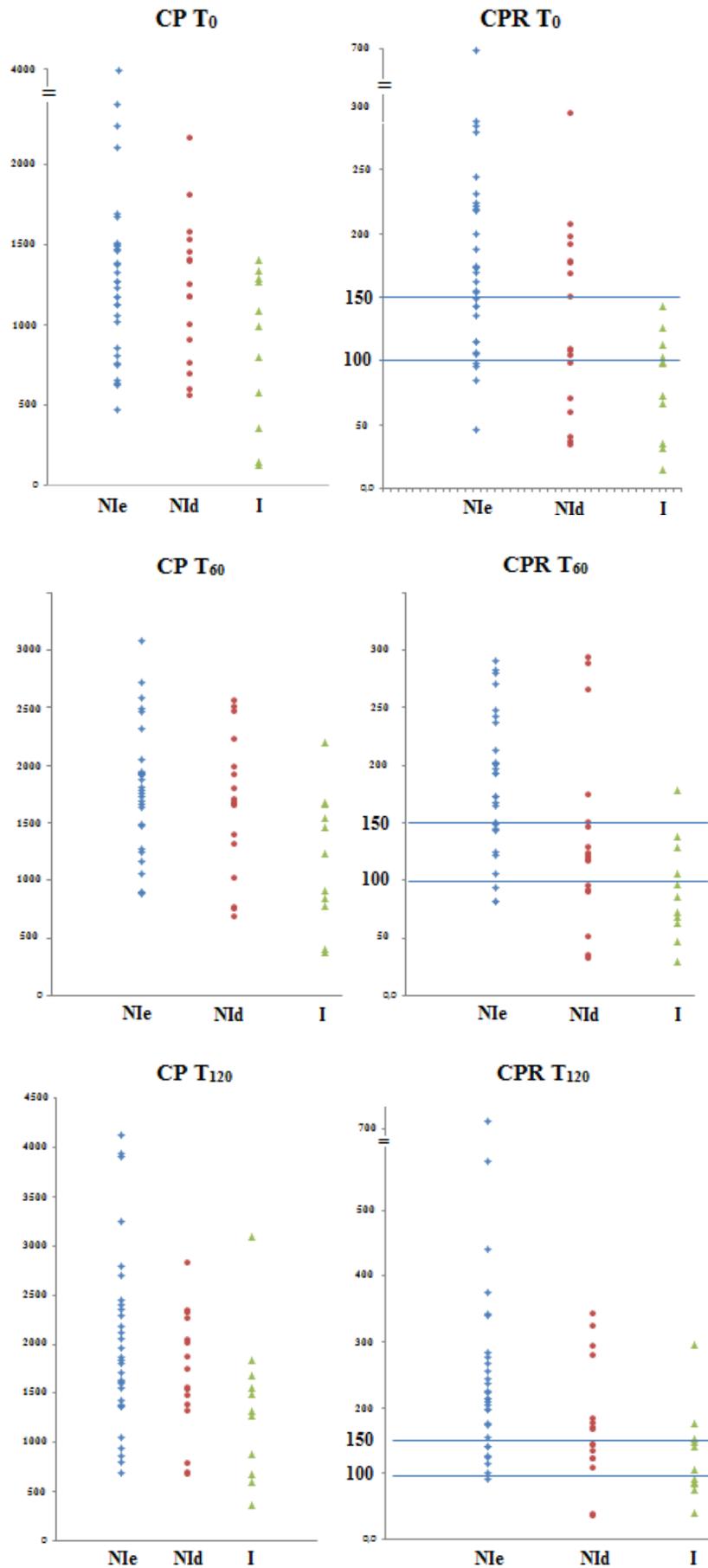


Figure 7. Répartition des valeurs de CP (pmol/l) et CPR (pmol/mmol) selon le groupe CP : C-Peptide, CPR : C-Peptide Ratio, Nle : Non Insuline équilibré, NId : Non Insuline déséquilibré, I : Insuline

La dispersion des valeurs de CP et CPR est importante dans les deux groupes (figure 6). Il existe une large zone de chevauchement des patients appartenant aux groupes I et NI.

*b) Détermination des caractéristiques diagnostiques du repas test*

Afin de déterminer la sensibilité et la spécificité des CP et CPR à T<sub>0</sub>, T<sub>60</sub> et T<sub>120</sub> pour classer les patients du groupe I et du groupe NI, les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été tracées. Elles sont représentées sur les figures 7, 8 et 9. L'aire sous la courbe (AUC) de chaque courbe a été calculée pour chaque courbe ROC. Plus cette valeur est élevée, plus le test est précis. Toutes ces courbes sont significativement différentes du « test nul », équivalent au hasard, dont l'AUC est de 0.5 ( $p < 0.05$ ).

L'AUC de la courbe ROC CPR T<sub>0</sub> est supérieure à celle de CP T<sub>0</sub> ( $p < 0.05$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les AUC des courbes ROC des CP et CPR à T<sub>60</sub> et T<sub>120</sub>.

On ne met pas en évidence de différence significative entre les AUC des CPR aux 3 temps.

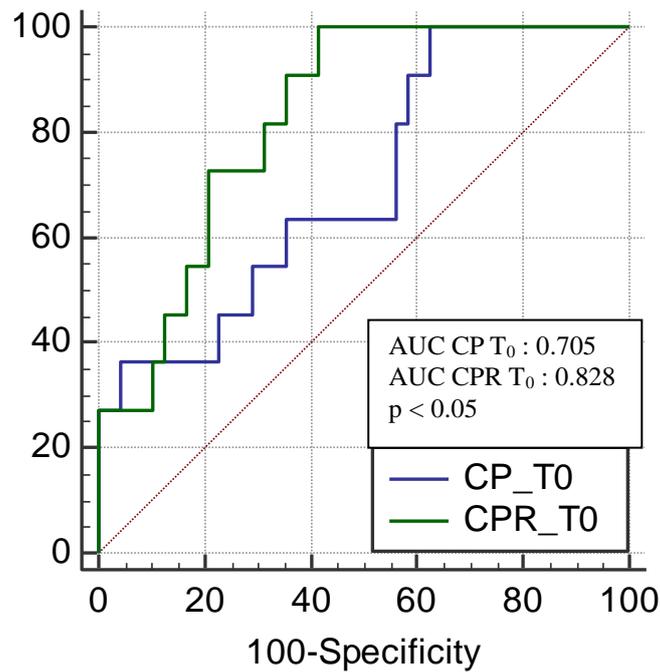


Figure 8. Courbe ROC CPR et CP T<sub>0</sub>

ROC : Receiver Operating Characteristic, CPR : C-Peptide Ratio, CP : C-Peptide, AUC : Area Under Curve

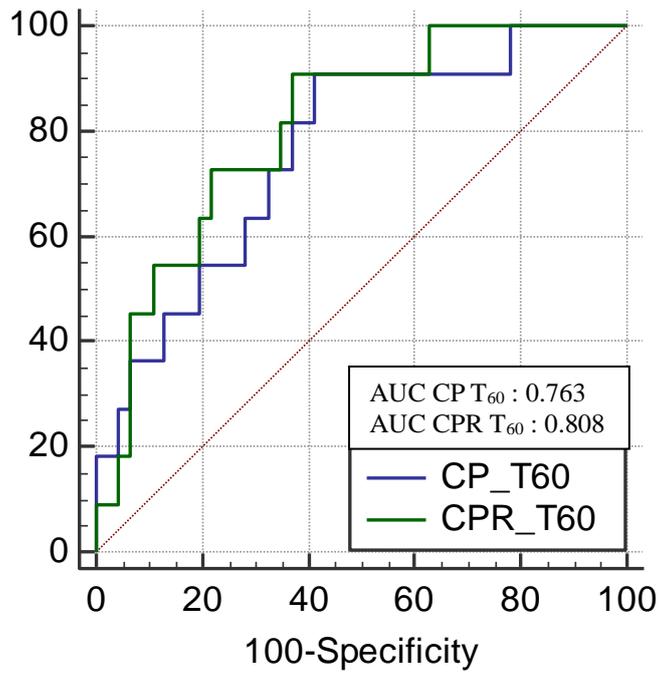


Figure 9. Courbe ROC CPR et CP T<sub>60</sub>

ROC : Receiver Operating Characteristic, CPR : C-Peptide Ratio, CP : C-Peptide, AUC : Area Under Curve

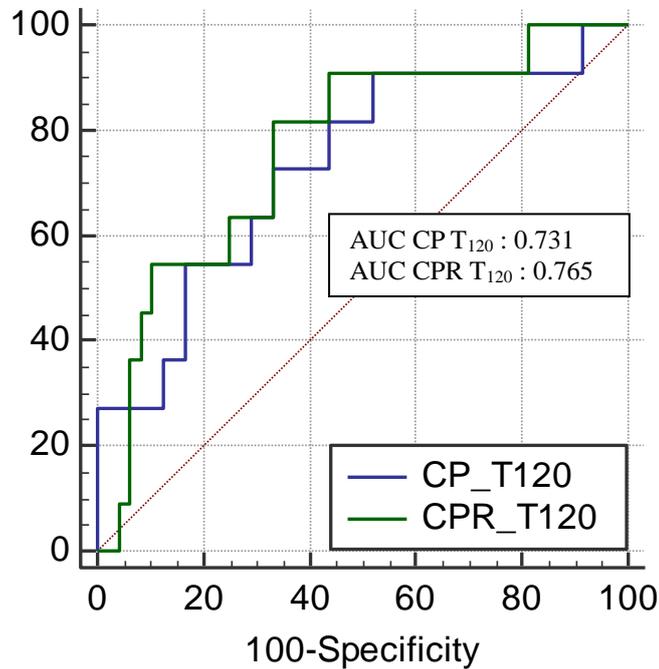


Figure 10. Courbe ROC CPR et CP T<sub>120</sub>

ROC : Receiver Operating Characteristic, CPR : C-Peptide Ratio, CP : C-Peptide, AUC : Area Under Curve

A partir des courbes ROC, les valeurs de sensibilité et spécificité sont déterminées pour différents seuils de CP et CPR. Les seuils présentant les meilleurs couples sensibilité-spécificité sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Valeurs diagnostiques des CPR pour différents seuils

Seuil CPR (en pmol/mmol)	CPR T <sub>0</sub>		CPR T <sub>60</sub>		CPR T <sub>120</sub>	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
100	0,73	0,79	0,64	0,8	0,46	0,92
110	0,73	0,8	0,73	0,78	0,56	0,88
150	1	0,56	0,91	0,52	0,82	0,67

CPR : C-Peptide Ratio, Se : Sensibilité, Sp : Spécificité

### C. Comparaison des patients Non Insuline équilibrés et déséquilibrés

Les patients du groupe NI ont un traitement exempt d'insuline, celui-ci va des simples règles hygiéno-diététiques à une trithérapie antidiabétique. L'équilibre du diabète est défini selon le taux de l'HbA1c lors de la réalisation du repas test. On considère un état de déséquilibre si l'HbA1c est supérieure à 7.5 %.

#### 1. Données du repas test

Les valeurs moyennes des différents paramètres mesurés lors du repas sont représentés figure 10. Il n'existe pas de différence significative concernant le dosage du CP et de l'insuline. La glycémie est significativement plus élevée aux 3 temps dans le groupe NId ( $p < 0.01$ ). Les CPR sont significativement plus faibles dans le groupe NId ( $p < 0.05$ ).

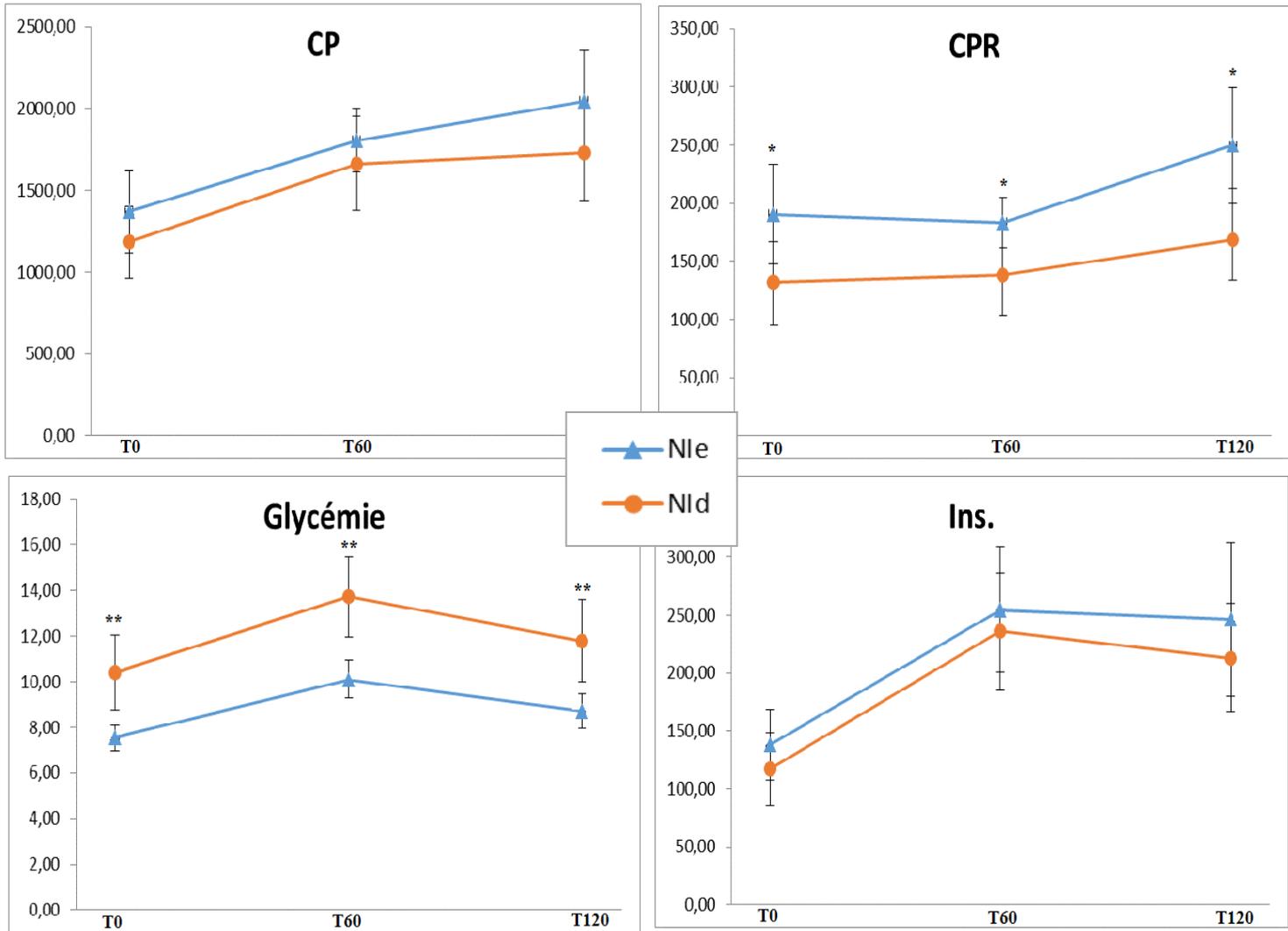


Figure 11. Valeur moyenne des CPR (pmol/mmol), CP (pmol/l), Glycémie (mmol/l) et Insulinémie (pg/ml) avec intervalle de confiance 95 % en fonction du temps T<sub>0</sub>, T<sub>60</sub> et T<sub>120</sub> selon le sous-groupe

CPR : C-Peptide Ratio, CP : C-Peptide et Ins : Insulinémie

\*  $p \leq 0.05$  ; \*\*  $p \leq 0.01$

La répartition des valeurs de CP et CPR chez les patients des sous-groupes NId et NId est représentée sur la figure 4. Elle est très similaire dans les deux sous-groupes (figure 4).

Les courbes ROC des CPR ont été tracées afin de déterminer la spécificité et sensibilité des CPR pour classer les patients dans le groupe NId ou NId. L'AUC de ces courbes n'est pas statistiquement différente de 0.5, ce qui équivaut à un test nul.

## 2. Evaluation de l'insulinorésistance

Dans le groupe NI, plusieurs marqueurs d'insulinorésistance ont été calculés : l'index HOMA-IR, l'index QUICKI et le score d'insulinorésistance.

Il existe une bonne concordance entre les CP mesurés aux 3 temps et ces marqueurs. Concernant les CPR, seul le CPR T<sub>0</sub> est significativement corrélé à ces indices d'insulinorésistance. L'ensemble des corrélations observées entre ces différents paramètres est exposé dans le tableau 7.

Tableau 7. Coefficient de corrélation entre les paramètres du repas test et les indices d'insulinorésistance

	CP T <sub>0</sub>	CP T <sub>60</sub>	CP T <sub>120</sub>	CPR T <sub>0</sub>	CPR T <sub>60</sub>	CPR T <sub>120</sub>
HOMA-IR	0.70**	0.40**	0.52**	0.40**	0.23	0.24°
QUICKI	-0.67**	-0.47**	-0.53**	-0.40**	-0.24	-0.28°°
Score IR	0.50**	0.39**	0.48**	0.39**	0.28	0.32

\*\* $p < 0,01$  ; °  $p = 0,09$  ; °°  $p = 0,06$

CP : C-Peptide, CPR : C-Peptide Ratio, HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, score IR : score d'insulinorésistance

### D. Analyse de suivi

La cohorte de suivi se compose de 48 patients du fait de 7 perdus de vue. L'HbA1C moyenne contrôlée lors du suivi est de 6,95 (6,69 ; 7,20). Celle-ci est différente de l'HbA1C initiale ( $p < 0.01$ ).

Le coefficient de corrélation entre les paramètres mesurés lors du repas test (CP, Glycémies, CPR) et l'HbA1C contrôlée entre 3 et 6 mois a été calculé. Ces résultats sont exposés dans le tableau 8.

Il existe une concordance entre la glycémie mesurée lors du repas test et l'HbA1C contrôlée entre 3 et 6 mois plus tard. Aucune corrélation entre les CP et l'HbA1C de contrôle n'est mise en évidence, tout comme pour le CPR T<sub>0</sub>. En revanche, la relation entre les CPR post prandiaux et l'HbA1C de contrôle est à la limite de la significativité.

Tableau 8. Coefficient de corrélation entre les paramètres du repas test et l'HbA1C à 3-6 mois

	$\rho$ [IDC 95%]	p
CP T <sub>0</sub>	-0.01 [-0.28 ; 0.25]	0,91
CP T60	-0.08 [-0.35 ; 0.19]	0,55
CP T120	-0.03 [-0.30 ; 0.23]	0,79
Gly T0	0.45 [0.21 ; 0.64]	< 0,01
Gly T60	0.37 [0.11 ; 0.58]	< 0,01
Gly T120	0.41 [0.16 ; 0.61]	< 0,01
CPR T0	-0.09 [-0.35 ; 0.19]	0,55
CPR T60	-0.28 [-0.51 ; 0.00]	0,05
CPR T120	-0.24 [-0.47 ; 0.02]	0,07

CP : C-Peptide, Gly : Glycémie, CPR : C-Peptide Ratio,  $\rho$  : coefficient de corrélation, IDC intervalle de confiance 95%

## IV. DISCUSSION

L'évaluation de la fonction  $\beta$  cellulaire à travers la mesure du CP et du CPR après stimulation par le repas test met en évidence une différence significative entre les patients traités par insuline et non insulinotraités. La répartition des valeurs de CP et CPR aux trois temps montre cependant un large chevauchement des deux populations. Des courbes ROC ont pu être établies afin de déterminer la sensibilité et spécificité des dosages de CP et CPR aux trois temps comme outil de classification des diabètes insulinotraités et non insulinotraités. Il existe une corrélation à la limite de la significativité entre le CPR post prandial et l'équilibre glycémique à moyen terme

### ***Différence des CP et CPR entre patients insulinotraités et non insulinotraités***

La comparaison des CP et CPR entre le groupe insulinotraité et non insulinotraité met en évidence une différence significative aux trois temps. La répartition des valeurs de ces différents paramètres montre cependant une zone de chevauchement entre les deux groupes. La classification des deux populations sur les seuls résultats du repas test est donc difficile.

Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature. Lee et al. (124) ont mené une étude transversale sur 558 coréens diabétiques de type 2 bien équilibrés ( $HbA1C < 7\%$ ) dont le traitement était stable depuis au moins 3 mois. Dans cette population, ils mettent en évidence une différence significative des CP ainsi que des CPR à jeun et à  $T_{90}$  après stimulation par le repas test entre les patients insulinotraités et ceux sous ADO.

Saisho et al. (123) ont étudié une cohorte rétrospective de 579 patients diabétiques de type 2 japonais. Ils ont comparés les résultats du repas test (CP et CPR à jeun et à  $T_{120}$ ) chez les patients dont le traitement comportait de l'insuline à la fin du suivi (4.5 ans en moyenne avec un minimum de 6 mois) et les patients non insulinés à la fin du suivi. Leurs valeurs de CP et CPR initiales sont significativement plus basses dans le groupe insuliné que dans le groupe non insuliné. Leur analyse multivariée montre une corrélation entre les CPR et le recours à l'insulinothérapie. Ils calculent un odd ratio CPR  $T_{120}$  à 0.45 pour chaque incrément de 1 point du CPR. En d'autre terme, à chaque augmentation du CPR de 1 point en ng/mg, le risque de recours à l'insulinothérapie est divisé par 2.22.

Une analyse de la même cohorte (133) excluant les patients ayant reçu une insulinothérapie à l'inclusion met en évidence des résultats similaires. Elle porte sur 119 patients dont 34 sont devenus insulinoréquérants. De même l'augmentation de 1 point du CPR  $T_{120}$  diminue le risque d'une future insulinothérapie avec un OR à 0.48.

Fujiwara et al. (134), dans leur cohorte rétrospective de 279 patients, mettent en évidence la corrélation entre le CPR  $T_{120}$  après un repas test et le recours à une insulinothérapie.

### ***Détermination du meilleur marqueur pour différencier patients insulinotraités et non insulinotraités***

Les courbes ROC que nous avons établies pour chaque temps de CP et CPR mettent en évidence plusieurs informations.

Premièrement il existe une supériorité du CPR sur le CP à jeun. Cette supériorité retrouvée également aux temps post prandiaux n'est cependant pas mise en évidence de façon significative.

Deuxièmement, les mesures post prandiales n'apportent pas d'information complémentaire par rapport aux données obtenues à jeun. Il n'existe pas de différence significative entre les aires sous les courbes ROC de CPR  $T_0$ , CPR  $T_{60}$  et CPR  $T_{120}$  et leurs valeurs sont assez proches.

Dans la littérature, la supériorité du CPR sur le CP a été mise en évidence aussi bien à jeun qu'en post prandial (123,124,133). Par ailleurs, le CPR post prandial ( $T_{120}$  ou  $T_{90}$ ) est considéré comme un meilleur marqueur que le CPR à jeun, aussi bien pour différencier les patients

insulinotraités des patients sous ADO (124) que comme marqueur prédictif de recours à une insulinothérapie (133,135).

Le CP post prandial après un repas test reflète la capacité maximale de sécrétion d'insuline induite à la fois par l'hyperglycémie et par l'effet incrétine (123). Selon Meier et al. (136) le CPR post prandial est mieux corrélé à la masse cellulaire  $\beta$ , mesurée sur des pièces de pancréatectomie, que le CP à jeun.

L'absence de mise en évidence de cette différence dans nos résultats est sans doute liée à notre manque de puissance.

### ***Détermination du meilleur seuil pour différencier patients insulinotraités et non insulinotraités***

A partir des courbes ROC, on peut déterminer les valeurs diagnostiques, sensibilité et spécificité, de plusieurs seuils de CPR afin classer correctement patients insulinotraités et non insulinotraités selon ce paramètre.

Etant donné que les valeurs de CPR des 2 populations se chevauchent, il n'existe pas de seuil permettant de les séparer distinctement. Ainsi, le seuil sera fixé en fonction de la question clinique, selon si on préfère privilégier la sensibilité ou la spécificité. Les couples sensibilité-spécificité intéressants se situent entre 100 et 150 pmol/mmol.

Si on souhaite privilégier la sensibilité, on fixera un seuil élevé (pour un seuil à 150 pmol/mmol  $Se = 1$  (CPR T0),  $Se = 0.91$  (CPR T60) et  $Se = 0.82$  (CPR T120)). Avec une sensibilité élevée, il y aura peu de faux négatifs. Un test négatif (CPR > 150 pmol/mmol) sera donc fortement évocateur d'une absence d'insulinoréquérance tandis qu'un test positif (CPR < 150 pmol/mmol) apportera peu de renseignements. A l'inverse, si on préfère privilégier la spécificité on fixera un seuil bas (pour un seuil à 100 pmol/mmol  $Sp = 0.79$  (CPR T0),  $Sp = 0.80$  (CPR T60) et  $Sp = 0.92$  (CPR T120)). Dans ce contexte, il y aura peu de faux positifs, donc si le test est positif (CPR < 100 pmol/mmol) il sera en faveur d'une insulinoréquérance.

Dans la littérature, on trouve de nombreuses propositions de seuils de CPR pour différencier les patients insulinotraités des patients relevant d'autres traitements. Saisho et al. (123) fixent un seuil de 1.5 ng/mg (90 pmol/mmol) avec une spécificité à 0.8 et une sensibilité à 0.6 pour déterminer les patients qui relèveront d'une insulinothérapie. Dans un travail complémentaire (133) un second seuil de 2.16 ng/mg (130 pmol/mmol) est proposé. Chez Fujiwara et al. (134) c'est un CPR inférieur à 2 ng/mg (120 pmol/mmol) qui permet d'identifier les patients nécessitant plusieurs injections d'insuline avec une spécificité évaluée à 0.76. Lee et al. (124) ainsi que Funakoshi et al. (137) proposent des seuils plus bas respectivement à 1.46 ng/mg (88 pmol/mmol) et 1.1 ng/mg (66 pmol/mmol) pour identifier les patients insulinotraités. Pour les premiers la sensibilité est à 0.92 et la spécificité à 0.6, pour les seconds la sensibilité est à 0.61 et la spécificité à 0.78.

Saisho (138) invite à la prudence dans l'utilisation de ces différents seuils. Ceux-ci ne doivent pas être utilisés de manière isolée. Ils doivent être intégrés dans le contexte clinique et ne représentent qu'une aide à la décision clinique, afin d'adapter au mieux le traitement aux besoins physiopathologiques du patient.

Il est difficile de comparer ces différents résultats entre eux pour plusieurs raisons. Tout d'abord la méthodologie est différente selon les auteurs. La composition du repas test et les temps de prélèvements ne sont pas toujours les mêmes. Par ailleurs, il existe une grande variabilité inter laboratoire du dosage du CP (119,120). Pour la comparaison avec nos propres résultats, s'ajoute également la différence de population. En effet, ces différents travaux ont été réalisés au Japon et en Corée sur des populations asiatiques.

L'important niveau de recherche sur le sujet en Asie orientale peut avoir plusieurs explications. Tout d'abord il s'agit de l'une des régions du monde les plus affectées par le diabète. D'un point de vue biologique, les Asiatiques ont plus de risque de développer un diabète que leurs homologues caucasiens à tour de taille et IMC égaux (139). L'épidémiologie du diabète est également différente dans ces régions en particuliers chez les sujets jeunes (140). Avant 40 ans, le diabète de type 1 ne représente que 10 % des diabètes en chine alors que le diabète de type 2 avec surpoids affecte 60 % des patients et le diabète de type 2 sans surpoids 30 % (141). Par ailleurs l'auto-immunité, considérée chez les caucasiens comme une caractéristique du diabète de type 1, est rare dans la population asiatique (142). Dans ce contexte, on peut comprendre la difficulté des diabétologues asiatiques à classifier les diabètes et leur nécessité de développer de nouveaux critères d'orientation diagnostique et thérapeutique. Etant donné ces différences clinico-biologiques entre asiatiques et caucasiens, il est légitime de remettre en cause la validité de leur données concernant une population caucasienne.

Il est étonnant de constater qu'il n'existe pas dans la littérature, d'étude similaire menée en Europe ou aux Etats Unis. On peut supposer que l'absence de standard international dans le dosage du CP constitue un frein dans l'organisation de tels essais.

### ***Le CPR : outil prédictif de déséquilibre***

La glycémie mesurée lors des 3 temps du repas test est significativement corrélée à l'HbA1C contrôlée entre 3 et 6 mois plus tard. Les CPR post prandiaux mesurés à T<sub>60</sub> et T<sub>120</sub> semblent inversement corrélés à l'HbA1C de contrôle, toutefois ces résultats restent à la limite de la significativité (p = 0.05 et 0.07 respectivement). Ce résultat semble indépendant de la glycémie car le CPR à jeun n'est absolument pas corrélé à l'HbA1C (p = 0.55). Le repas test pourrait donc servir également à identifier les patients les plus à risque de déséquilibrer leur diabète.

Saisho et al (123) mettent en évidence que les patients avec des CPR initiaux bas présentent des HbA1C plus élevées à la fin du suivi comparativement aux patients dont le CPR est élevé au début de l'étude. Dans un autre travail de la même équipe, (135) la corrélation inverse entre le CPR initial et l'HbA1C après 2 ans est mise en évidence après analyse multivariée. L'association persiste après ajustement sur le traitement, elle reflète donc un lien direct entre l'altération de la fonction  $\beta$  cellulaire et la dégradation de l'équilibre glycémique.

Le CPR est également corrélé à la variabilité glycémique. Dans un travail de Tanaka et al. (143) le CPR post prandial est inversement corrélé à la déviation standard du glucose et à l'amplitude moyenne des excursions glycémiques mesurées par holter glycémique.

### ***Autres utilisations du repas test***

Dans la littérature, le repas test a également été évalué comme marqueur prédictif de réussite, ou d'échec, lors de certaines modifications thérapeutiques.

Certains auteurs ont mis en évidence son utilité pour aider à sélectionner les patients chez qui l'insulinothérapie peut être relayée par d'autres traitements. Iwao et al. (144) ont réalisé un switch de l'insulinothérapie vers le liraglutide en monothérapie chez 69 patients, dont 39 fois avec succès. Dans leur analyse, le CP post prandial est un marqueur indépendant de succès de cette thérapeutique. Kim et al. (145) ont réalisé un switch d'une insulinothérapie vers des ADO. Selon eux, les patients présentant un CPR après repas test dans le tertile supérieur ont 3.4 fois moins de chance de présenter un déséquilibre du diabète que les patients présentant un CPR dans le tertile inférieur (patients TI). Après un suivi de 50 mois, moins de 20 % des patients du tertile supérieur ont dû reprendre une insulinothérapie tandis que plus de 60 % des patients du tertile inférieur ont présenté un échec des ADO.

Kim et al. (146) proposent d'utiliser le repas test pour prédire une mauvaise réponse aux ADO. Dans leur étude, l'échec des ADO est 2.8 fois plus fréquent dans le quartile le plus bas de CP post prandial que dans le quartile le plus haut. A l'inverse, Hermann et al. (147) mettent en évidence la corrélation entre le niveau de CP post prandial élevé et la bonne réponse aux ADO.

### *Limites*

Ce travail présente un certain nombre de limites. Il s'agit d'une étude rétrospective. Cependant, on peut supposer le biais de subjectivité est faible car, chez la quasi-totalité des patients, le repas test a été réalisé en hôpital de jour. Les résultats, disponibles à posteriori, n'ont été pris en compte qu'à la consultation de contrôle.

La petite taille de notre échantillon limite sa puissance, de plus il existe une grande hétérogénéité dans cette population. Celle-ci comprend des patients dont le diabète évolue depuis plusieurs dizaines d'année et d'autres dont la maladie a été découverte récemment. De même certains patients sont parfaitement équilibrés avec des HbA1C inférieures à 6.5 % tandis que d'autres sont très déséquilibrés avec des HbA1C au-dessus de 10 %. Lorsque les patients sont classés afin d'obtenir des groupes plus homogènes, les effectifs se réduisent, limitant d'autant plus la puissance.

Nous avons choisi de ne pas exclure les patients présentant un déséquilibre important de leur diabète lors du repas test afin d'améliorer la puissance. L'importance de la glucotoxicité chez ces sujets dont la glycémie pouvait atteindre jusqu'à 18 mmol/l limite néanmoins la valeur de leurs résultats.

Dans la littérature, certains auteurs ne réalisent le repas test que lorsque le diabète est équilibré éventuellement après mise en place d'une insulinothérapie transitoire (123,137).

### *Conclusion et perspectives*

L'utilité clinique du repas test chez le diabétique de type 2 reste encore à explorer.

Les CP et CPR mesurés lors du repas test permettent de différencier les patients insulino-traités des patients non insulino-traités. A jeun, le CPR est un meilleur marqueur que le CP. Aucun des trois temps (T0, T60 et T120) n'est plus discriminant que les autres. Il est difficile de déterminer un seuil précis pour différencier la population insulino-traitée de la population non insulino-traitée en raison d'un chevauchement des valeurs de CP et CPR. Tout seuil sera fixé en fonction du contexte clinique afin de privilégier la sensibilité (seuil élevé) ou la spécificité (seuil bas). De surcroît, les CPR post prandiaux pourraient être des marqueurs prédictifs d'équilibre glycémique à moyen terme.

Dans le futur, on pourrait envisager plusieurs modifications du repas test tel que nous l'avons expérimenté. Le dosage de l'insulinémie n'a pas montré d'intérêt particulier, il pourrait être supprimé du protocole afin de limiter les coûts. Toujours dans une logique d'économie, on pourrait également envisager de n'effectuer qu'un seul prélèvement post prandial de CP et de glycémie, à 90 ou 120 minutes. Enfin la stimulation de la cellule  $\beta$  étant limitée par les phénomènes de glucotoxicité, il serait envisageable d'annuler le test en cas de glycémie à jeun trop élevée.

Le repas test offre l'avantage d'une stimulation physiologique prenant en compte l'effet incrétine. Il est simple à réaliser et peu onéreux. Il pourrait offrir des éléments utiles afin d'avancer vers une prise en charge personnalisée dans le cadre d'une diabétologie de précision. D'autres investigations, avec des effectifs plus conséquents sont néanmoins nécessaires afin de démontrer son utilité dans une population caucasienne. La définition récente, par l'OMS, de standards internationaux concernant le dosage du CP (148) favorisera sans doute la réalisation d'études multicentriques et la comparabilité des résultats entre les différentes équipes.

## V. ABBREVIATIONS

ALAT : Alanine Aminotransférase  
ASAT : Aspartate Aminotransférase  
AUC : Area Under Curve  
BH : Bilan hépatique  
CP : C-Peptide  
CPR : C-Peptide Ratio  
CRP : C-Reactive Protein  
DT1 : Diabète type 1  
DT2 : Diabète type 2  
EGIR : Groupe Européen d'Etude de l'InsulinoRésistance  
FID : Fédération Internationale du Diabète  
GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase  
GIP : Gastric Inhibitory Polypeptide  
GLP-1 : Glucagon Like Peptide 1  
HbA1C : Hémoglobine Glycquée  
HDL-C : High Density Lipoprotein Cholesterol  
HOMA : Homeostasis Model Assessment  
HTA : Hypertension Artérielle  
I : Insuline  
IAPP : Islet Amyloid PolyPeptid  
IDC : Intervalle de Confiance  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IR : Insulinorésistance  
IRS : Insuline Receptor Substrate  
IS : Insulinosécrétion  
LPL : Lipo Protein Lipase  
MAPK : Mitogen-activated protein kinases  
MMB : Minimal Model de Bergman  
NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Diseases  
NCE ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III  
NI : Non Insuline  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index  
ROC : Receiver Operating Characteristic  
Se : Sensibilité  
SNC : Système Nerveux Central  
Sp : Spécificité  
TG : Triglycérides  
TH : Tour de Hanche  
TK : Tyrosin Kinase  
TT : Tour de taille  
 $\rho$  : coefficient de corrélation

## VI. ANNEXES

## Annexe 1. Classification du diabète

**Table 1—Etiologic classification of diabetes mellitus**

- 
- I. Type 1 diabetes ( $\beta$ -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
    - A. Immune mediated
    - B. Idiopathic
  - II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
  - III. Other specific types
    - A. Genetic defects of  $\beta$ -cell function
      - 1. Chromosome 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY3)
      - 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
      - 3. Chromosome 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY1)
      - 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
      - 5. Chromosome 17, HNF-1 $\beta$  (MODY5)
      - 6. Chromosome 2, *NeuroD1* (MODY6)
      - 7. Mitochondrial DNA
      - 8. Others
    - B. Genetic defects in insulin action
      - 1. Type A insulin resistance
      - 2. Leprechaunism
      - 3. Rabson-Mendenhall syndrome
      - 4. Lipotrophic diabetes
      - 5. Others
    - C. Diseases of the exocrine pancreas
      - 1. Pancreatitis
      - 2. Trauma/pancreatectomy
      - 3. Neoplasia
      - 4. Cystic fibrosis
      - 5. Hemochromatosis
      - 6. Fibrocalculous pancreatopathy
      - 7. Others
    - D. Endocrinopathies
      - 1. Acromegaly
      - 2. Cushing's syndrome
      - 3. Glucagonoma
      - 4. Pheochromocytoma
      - 5. Hyperthyroidism
      - 6. Somatostatinoma
      - 7. Aldosteronoma
      - 8. Others
    - E. Drug or chemical induced
      - 1. Vacor
      - 2. Pentamidine
      - 3. Nicotinic acid
      - 4. Glucocorticoids
      - 5. Thyroid hormone
      - 6. Diazoxide
      - 7.  $\beta$ -adrenergic agonists
      - 8. Thiazides
      - 9. Dilantin
      - 10.  $\gamma$ -Interferon
      - 11. Others
    - F. Infections
      - 1. Congenital rubella
      - 2. Cytomegalovirus
      - 3. Others
    - G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
      - 1. "Stiff-man" syndrome
      - 2. Anti-insulin receptor antibodies
      - 3. Others
    - H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
      - 1. Down syndrome
      - 2. Klinefelter syndrome
      - 3. Turner syndrome
      - 4. Wolfram syndrome
      - 5. Friedreich ataxia
      - 6. Huntington chorea
      - 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
      - 8. Myotonic dystrophy
      - 9. Porphyria
      - 10. Prader-Willi syndrome
      - 11. Others
  - IV. Gestational diabetes mellitus
-

## Composition du Petit Déjeuner standardisé

	Quantité		Protéine	Lipide	Glucides	
Thé ou café	250	ml	0	0	0	
Biscotte	4	unité	3.20	1.40	21.60	
Beurre	1	unité	0.07	8.20	0.09	
			3.27	9.60	21.69	
	Apport calorique		13.08	86.40	86.74	
	Apport calorique total		186.22			kcal
			778.40			kj

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Mondiale de la Santé O. Rapport mondial sur le diabète. 2016 [cited 2017 Jun 24]; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254648/1/9789242565256-fre.pdf>
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - Home [Internet]. [cited 2017 Aug 8]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2). [Internet]. [cited 2017 Jun 24]. Available from: [http://who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
4. WHO Report HbA1c Web version 12 Jan 2011 [Internet]. [cited 2017 Jun 24]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/report-hba1c\\_2011\\_edited.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/report-hba1c_2011_edited.pdf)
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-dia... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jun 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996285>
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement\_1):S11–S66.
7. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Supplement 1):S62–S69.
8. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Oct;1(10):769–83.
9. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J*. 1997 Sep 15;16(18):5572–81.
10. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec 13;414(6865):799–806.
11. Denton RM, Tavaré JM. Does Mitogen-Activated-Protein Kinase have a Role in Insulin Action? *FEBS J*. 1995;227(3):597–611.
12. Lazar DF, Wiese RJ, Brady MJ, Mastick CC, Waters SB, Yamauchi K, et al. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Inhibition Does Not Block the Stimulation of Glucose Utilization by Insulin. *J Biol Chem*. 1995 Sep 1;270(35):20801–7.
13. Postic C, Mauvais-Jarvis F, Girard J. Que nous apprennent les souris génétiquement modifiées sur la physiopathologie du diabète de type 2 ? *Médecine Thérapeutique Endocrinol*. 2002 May 21;4(1):53–62.
14. Krook A, Björnholm M, Galuska D, Jiang XJ, Fahlman R, Myers MG, et al. Characterization of signal transduction and glucose transport in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000 Feb;49(2):284–92.
15. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin

resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000 Feb 1;105(3):311–20.

16. Wang CCL, Goalstone ML, Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance That Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes.* 2004 Nov 1;53(11):2735–40.
17. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Feb 14;92(4):983–7.
18. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009 Apr 1;58(4):773–95.
19. Staehr P, Hother-Nielsen O, Levin K, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2001 Jun;50(6):1363–70.
20. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism.* 1989 Apr;38(4):387–95.
21. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest.* 1992 Oct;90(4):1323–7.
22. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009 Apr 1;58(4):773–95.
23. Clore JN, Stillman J, Sugerman H. Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000 Jun;49(6):969–74.
24. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 2000 Aug;49(8):1367–73.
25. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, et al. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism.* 2002 Sep;51(9):1111–9.
26. Williamson JR, Scholz R, Browning ET. Control mechanisms of gluconeogenesis and ketogenesis. II. Interactions between fatty acid oxidation and the citric acid cycle in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1969 Sep 10;244(17):4617–27.
27. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes.* 1990 Nov;39(11):1381–90.
28. Ryder JW, Yang J, Galuska D, Rincón J, Björnholm M, Krook A, et al. Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000 Apr;49(4):647–54.
29. Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes.* 2000 Nov;49(11):1904–9.

30. Kashyap SR, Roman LJ, Lamont J, Masters BSS, Bajaj M, Suraamornkul S, et al. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):1100–5.
31. Salans LB, Bray GA, Cushman SW, Danforth E, Glennon JA, Horton ES, et al. Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity. Effects of dietary composition and adipose cell size. *J Clin Invest.* 1974 Mar;53(3):848–56.
32. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Mar;6(3):343–68.
33. Levin K, Schroeder HD, Alford FP, Beck-Nielsen H. Morphometric documentation of abnormal intramyocellular fat storage and reduced glycogen in obese patients with Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001 Jul 1;44(7):824–33.
34. DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004 Oct;(143):9–21.
35. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jan;72(1):96–107.
36. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl.* 1963 Apr 13;1(7285):785–9.
37. Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000 Mar;49(3):399–408.
38. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995 Jul;96(1):520–7.
39. Ryan EA, Imes SI, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes.* 1995;44(5):506–12.
40. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–95.
41. Group UPDS, others. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44(11):1249–58.
42. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC.  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–10.
43. Klöppel G, Löhr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz P. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Pathol Immunopathol Res.* 1985;4(2):110–25.
44. Pictet RL, Clark WR, Williams RH, Rutter WJ. An ultrastructural analysis of the developing embryonic pancreas. *Dev Biol.* 1972;29(4):436–67.

45. Hellerström C, Swenne I, Andersson A. Islet cell replication and diabetes. In: *The pathology of the endocrine pancreas in diabetes* [Internet]. Springer; 1988. p. 141–70. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-72691-0\\_9](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-72691-0_9)
46. Unger RH. How obesity causes diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Trends Endocrinol Metab.* 1997 Sep 1;8(7):276–82.
47. Höppener JW, Ahrén B, Lips CJ. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343(6):411–9.
48. Grimaldi A. *Traité de diabétologie*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
49. Federici M, Hribal M, Perego L, Ranalli M, Caradonna Z, Perego C, et al. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans. *Diabetes.* 2001;50(6):1290–301.
50. O’Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1988 May 12;318(19):1225–30.
51. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes.* 1995 Feb;44(2):173–9.
52. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–65.
53. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2006;6(3):194–201.
54. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3717–23.
55. HUCKING K, Meier JJ, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000;49(5):A227–A227.
56. Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2008;294(5):E846–E852.
57. Reaven G, Chen Y-D, Golay A, Swislocki ALM, Jaspán JB. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(1):106–10.
58. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, et al. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism.* 2002;51(9):1111–9.
59. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14(6):782–90.
60. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000;289(5487):2122–5.
61. Matsuda M, Liu Y, Mahankali S, Pu Y, Mahankali A, Wang J, et al. Altered hypothalamic

- function in response to glucose ingestion in obese humans. *Diabetes*. 1999;48(9):1801–6.
62. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin*. 2004;88(4):787–835.
  63. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care*. 2001;24(1):89–94.
  64. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med*. 2009;122(6):S37–S50.
  65. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. [cited 2017 Jun 24]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
  66. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan 1;38(1):140–9.
  67. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 18;166(8):572.
  68. Recommendations-ADA/EASD 2015 [Internet]. [cited 2017 Jun 24]. Available from: <http://www.atlantiquediabete.net/actualites/recommandations-adaeasd.pdf>
  69. Marshall SM. Precision diabetes: a realistic outlook on a promising approach. *Diabetologia*. 2017 May;60(5):766–8.
  70. Glaser B, Cerasi E. Early intensive insulin treatment for induction of long-term glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 1999;1(2):67–74.
  71. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep 1;1(1):28–34.
  72. Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 18;99(12):S21–S33.
  73. Bauduceau B, Doucet J, Bordier L. Les hypoglycémies chez les diabétiques âgés : conséquences sur les fonctions cognitives. *Médecine Mal Métaboliques*. 2011 Sep 1;5(4):383–7.
  74. Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, Colilla S, Mukherjee J, Fonseca V, et al. ASSOCIATION BETWEEN HYPOGLYCEMIA AND FALL-RELATED FRACTURES AND HEALTH CARE UTILIZATION IN OLDER VETERANS WITH TYPE 2 DIABETES. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016 Feb;22(2):196–204.
  75. Leong A, Berkowitz SA, Triant VA, Porneala B, He W, Atlas SJ, et al. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus as a Coronary Artery Disease Risk Factor in Patients at Elevated Vascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):659–68.

76. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyzer D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *J Med Econ*. 2016;19(1):44–52.
77. Saisho Y.  $\beta$ -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):109–24.
78. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016 Jan;59(1):13–20.
79. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia*. 2017 May;60(5):793–9.
80. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20–34.
81. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75(3):809.
82. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988 Dec 1;37(12):1595–607.
83. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002;288(21):2709–16.
84. Gatidis S, Schlett CL, Notohamiprodjo M, Bamberg F. Imaging-based characterization of cardiometabolic phenotypes focusing on whole-body MRI—an approach to disease prevention and personalized treatment. *Br J Radiol* [Internet]. 2016 Mar;89(1059). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986500/>
85. Gautier J-F, Mourier A, de Kerviler E, Tarentola A, Bigard AX, Villette J-M, et al. Evaluation of Abdominal Fat Distribution in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus: Relationship to Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Apr 1;83(4):1306–11.
86. Yki-Järvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *J R Soc Med*. 2002;95(Suppl 42):39–45.
87. Cheong KC, Ghazali SM, Hock LK, Subenthiran S, Huey TC, Kuay LK, et al. The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: Variations by age, sex and race. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jun;9(2):74–8.
88. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl*. 2006;8(suppl\_B):B20–B25.
89. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin Resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med*. 1987 Aug 6;317(6):350–7.
90. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia*. 1981 Sep 1;21(3):165–71.
91. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2017 Jan;464:57–63.

92. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1817–22.
93. Pintó X, Corbella E, Valdeviello P, Mostaza J. Prevalence of metabolic syndrome in hypertriglyceridaemic patients: higher than it may appear. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):233–4.
94. Gasevic D, Frohlich J, Mancini GBJ, Lear SA. The association between triglyceride to high-density-lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort. *Metabolism.* 2012 Apr;61(4):583–9.
95. Mostafa SA, Davies MJ, Morris DH, Yates T, Srinivasan BT, Webb D, et al. The association of the triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with insulin resistance in White European and South Asian men and women. *PloS One.* 2012;7(12):e50931.
96. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: Results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr 1;28(4):664–70.
97. Yang T, Chu C-H, Hsieh P-C, Hsu C-H, Chou Y-C, Yang S-H, et al. C-reactive protein concentration as a significant correlate for metabolic syndrome: a Chinese population-based study. *Endocrine.* 2013;43(2):351–9.
98. Mahajan A, Jaiswal A, Tabassum R, Podder A, Ghosh S, Madhu SV, et al. Elevated levels of C-reactive protein as a risk factor for metabolic syndrome in Indians. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):275–81.
99. Fernández-Real J-M, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balançá R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care.* 1998;21(1):62–8.
100. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, et al. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1795–801.
101. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1979;237(3):G214–G223.
102. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest.* 1987;79(3):790.
103. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462–70.
104. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
105. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique. 2008; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/79997>

106. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23(2):171–5.
107. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5457–64.
108. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402–10.
109. Lefebvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ, Henquin JC. Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia*. 1987;30(7):443–52.
110. Rasmussen H, Zawalich KC, Ganesan S, Calle R, Zawalich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care*. 1990;13(6):655–66.
111. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(3):164–74.
112. Polonsky KS, Rubenstein AH. Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes Metab Res Rev*. 1986;2(3-4):315–29.
113. Castillo MJ, Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. How to measure insulin clearance. *Diabetes Metab Res Rev*. 1994;10(2):119–50.
114. Temple R, Clark PMS, Hales CN. Measurement of insulin secretion in type 2 diabetes: problems and pitfalls. *Diabet Med*. 1992;9(6):503–12.
115. Covic AMC, Schelling JR, Constantiner M, Iyengar SK, Sedor JR. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. *Kidney Int*. 2000 Oct 1;58(4):1742–50.
116. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem*. 1999 Sep;36 (Pt 5):541–64.
117. Albareda M, Rigla M, Rodriguez-Espinosa J, Caballero A, Chico A, Cabezas R, et al. Influence of exogenous insulin on C-peptide levels in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;68(3):202–6.
118. Gjessing HJ, Matzen LE, Frøland A, Faber OK. Correlations between fasting plasma C-peptide, glucagon-stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in insulin-treated diabetics. *Diabetes Care*. 1987;10(4):487–90.
119. Wiedmeyer H-M, Polonsky KS, Myers GL, Little RR, Greenbaum CJ, Goldstein DE, et al. International comparison of C-peptide measurements. *Clin Chem*. 2007;53(4):784–7.
120. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Madsen RW, Polonsky KS, Myers GL, et al. Standardization of C-peptide measurements. *Clin Chem*. 2008;54(6):1023–6.
121. Faradji RN, Monroy K, Messinger S, Pileggi A, Froud T, Baidal DA, et al. Simple Measures to Monitor  $\beta$ -Cell Mass and Assess Islet Graft Dysfunction. *Am J Transplant*. 2007 Feb

1;7(2):303–8.

122. Okuno Y, Komada H, Sakaguchi K, Nakamura T, Hashimoto N, Hirota Y, et al. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose concentration ratio correlates with oral glucose tolerance test- and glucose clamp-based disposition indexes. *Metabolism*. 2013 Oct;62(10):1470–6.
123. Saisho Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Kurosawa H, Shimada A, et al. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(4):315–22.
124. Lee EY, Hwang S, Lee SH, Lee Y, Choi AR, Lee Y, et al. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a predictor of  $\beta$ -cell function and its usefulness for staged management of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014 Sep;5(5):517–24.
125. Lefebvre PJ, Luyckx AS. The breakfast tolerance test: a return to physiology. *Diabete Metab*. 1976;2(1):15–9.
126. Shankar SS, Vella A, Raymond RH, Staten MA, Calle RA, Bergman RN, et al. Standardized Mixed-Meal Tolerance and Arginine Stimulation Tests Provide Reproducible and Complementary Measures of  $\beta$ -Cell Function: Results From the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1602–13.
127. Guglielmi C, Del Toro R, Lauria A, Maurizi AR, Fallucca S, Cappelli A, et al. Effect of GLP-1 and GIP on C-peptide secretion after glucagon or mixed meal tests: Significance in assessing B-cell function in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Mar 31;
128. HULOT D. Mise en place d'une méthode d'évaluation de l'insulinosécrétion chez les patients diabétiques de type 2 non insulinés.pdf.
129. Koskinen PJ, Viikari JS, Irjala KM. Glucagon-stimulated and postprandial plasma C-peptide values as measures of insulin secretory capacity. *Diabetes Care*. 1988;11(4):318–22.
130. Fujioka Y, Okura T, Sumi K, Matsumoto K, Shoji K, Nakamura R, et al. Normal meal tolerance test is preferable to the glucagon stimulation test in patients with type 2 diabetes that are not in a hyperglycemic state: Comparison with the change of C-peptide immunoreactivity. *J Diabetes Investig*. 2017 May 11;
131. Paglialunga S, Guerrero A, Roessig JM, Rubin P, Dehn CA. Adding to the spectrum of insulin sensitive populations for mixed meal tolerance test glucose reliability assessment. *J Diabetes Metab Disord [Internet]*. 2016 Dec 7;15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142406/>
132. Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*. 1994;11(3):286–92.
133. Saisho Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Shimada A, Kawai T, et al. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio predicts future insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013;50(6):987.
134. Fujiwara D, Takahashi K, Suzuki T, Shii M, Nakashima Y, Takekawa S, et al. Postprandial

- serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection: Analysis of C-peptide values before and after short-term intensive insulin therapy. *J Diabetes Investig.* 2013 Nov;4(6):618–25.
135. Saisho Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Shimada A, Kawai T, et al. Association between beta cell function and future glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2013;60(4):517–23.
  136. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, Müller CA, Tannapfel A, Uhl W, et al. Functional assessment of pancreatic  $\beta$ -cell area in humans. *Diabetes.* 2009;58(7):1595–603.
  137. Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, Fujiwara H, Fujita Y, Ikeda K, et al. Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2011;2(4):297–303.
  138. Saisho Y. Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of  $\beta$  Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2016 May 17;17(5):744.
  139. Yoon K-H, Lee J-H, Kim J-W, Cho JH, Choi Y-H, Ko S-H, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *The Lancet.* 2006;368(9548):1681–8.
  140. Chan JC, Cho NH, Tajima N, Shaw J. Diabetes in the Western Pacific Region—past, present and future. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):244–55.
  141. Luk AOY, Lau ESH, So W-Y, Ma RCW, Kong APS, Ozaki R, et al. Prospective Study on the Incidences of Cardiovascular-Renal Complications in Chinese Patients With Young-Onset Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Jan 1;37(1):149–57.
  142. Kelly MA, Chan JCN, Heward J, Mijovic CH, Zimmet PZ, Yeung VTF, et al. HLA typing and immunological characterization of young-onset diabetes mellitus in a Hong Kong Chinese population. *Diabet Med.* 2001 Jan 1;18(1):22–8.
  143. Tanaka C, Saisho Y, Tanaka K, Kou K, Tanaka M, Meguro S, et al. Factors associated with glycemic variability in Japanese patients with diabetes. *Diabetol Int.* 2014 Mar;5(1):36–42.
  144. Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2013 Jan 1;27(1):87–91.
  145. Kim G, Lee Y, Kang ES, Cha B-S, Lee HC, Lee B-W. Characteristics Predictive for a Successful Switch from Insulin Analogue Therapy to Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Yonsei Med J.* 2016;57(6):1395.
  146. Kim B-Y, Jung C-H, Mok J-O, Kim C-H. Factors associated with long-term oral hypoglycemic agent responsiveness in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011 Jun;35(3):282–9.
  147. Hermann LS, Schersten B, Melander A. Antihyperglycaemic Efficacy, Response Prediction and Dose—Response Relations of Treatment with Metformin and Sulphonylurea, Alone and in Primary Combination. *Diabet Med.* 1994;11(10):953–60.
  148. Moore M, Dougall T, Ferguson J, Rigsby P, Burns C. Preparation, calibration and evaluation of the First International Standard for human C-peptide. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Jul 26;55(8):1224–33.

## Résumé

**Introduction :** Le diabète de type 2 est un problème de santé publique au niveau mondial. Sa prise en charge thérapeutique est basée sur des algorithmes de traitement agencé en fonction de paramètres cliniques et de l'HbA1C selon le principe du « try and see ». L'évaluation de la fonction beta cellulaire n'est à ce jour pas prise en compte dans l'adaptation des traitements. Le repas test (RT) permet d'évaluer la fonction  $\beta$  cellulaire. Ce travail propose d'observer s'il existe une différence de résultats sur les paramètres du RT entre les patients insulino-traités et non insulino-traités.

**Méthode :** Une étude rétrospective a été menée sur les patients diabétiques de type 2 (DT2) ayant réalisé un RT entre janvier 2014 et mars 2017. Les patients étaient placés dans le groupe Non Insuline (NI) si leur traitement ne comprenait pas d'insuline et dans le groupe Insuline (I) si il existait une insulinothérapie. Lors du RT la glycémie, l'insulinémie, le C-Peptide (CP) et le C-Peptide ratio (CPR) étaient mesurés à T0, T60 et T120. L'HbA1C a été contrôlée dans les trois à six mois après le RT.

**Résultats :** 59 patients ont été recrutés, 48 dans le groupe NI et 11 dans le groupe I. Les CP et CPR aux trois temps entre les 2 groupes sont statistiquement différents ( $p < 0.01$ ). Cependant, les valeurs de CP et CPR des 2 groupes présentent une large zone de chevauchement. Les courbes ROC pour distinguer les deux groupes sur le CP et le CPR ont été tracées. L'AUC (Aire sous la Courbe) de CPR T<sub>0</sub> est supérieure à celle de CP T<sub>0</sub> ( $p < 0.05$ ). Les AUC de CPR T<sub>0</sub>, CPRT<sub>60</sub> et CPR T<sub>120</sub> ne sont pas de différence significative. L'HbA1C contrôlée entre 3 et 6 mois est corrélée à la glycémie aux 3 temps ( $p < 0.01$ ) et faiblement corrélée à CPR T60 ( $p = 0.05$ ) et CPR T120 ( $p = 0.07$ ).

**Conclusion :** Le repas test permet de différencier les patients DT2 insulino-traités versus non insulino-traités de façon significative. Pour différencier ces deux groupes, les prélèvements post prandiaux n'apportent pas davantage de renseignements que les prélèvements réalisés à jeun. Les glycémies des trois temps ainsi que les CPR post prandiaux sont corrélés à l'équilibre du diabète à moyen terme.

**Mots-clés :** Diabète de type 2, repas-test, C-peptide, C-peptide Ratio, insulinothérapie, équilibre glycémique