

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Place des médicaments à effet incrétine dans la prise en charge du diabète de type 2

Présenté En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Session : Septembre 2022

Présenté par :

HAMMOUDA Nour el houda

HAMRI Fadhila

Encadré par :

Dr. Salim DJELLOULI : Maitre assistant en Pharmacologie.

Devant le jury :

- **Président : Dr.BRIKI Amel : Maitre assistante en Pharmacologie.**
- **Examineur : Dr. BAGHLI Nacera Razia: Maitre assistante en Pharmacologie**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1-



FACULTE DE DEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude

Place des médicaments à effet incrétine dans la prise en charge du diabète de type 2

Présenté En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Session : Septembre 2022

Présenté par :

HAMMOUDA Nour el houda

HAMRI Fadhila

Encadré par :

Dr. Salim DJELLOULI : Maitre assistant en Pharmacologie.

Devant le jury :

- **Président : Dr.BRIKI Amel : Maitre assistante en Pharmacologie.**
- **Examineur : Dr. BAGHLI Nacera Razia: Maitre assistante en Pharmacologie**

Remerciements

Nous adressons notre reconnaissance tout particulièrement à DR DJELLOULIS pour avoir été notre promoteur de projet.

Nous le remercions, pour nous avoir guidé, pour sa patience ; l'apport de ses compétences, son enthousiasme et sa disponibilité.

Aux membres de notre jury,

Professeur, BRRIKIA, nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Docteur, Baghli .B, vous nous faites l'honneur d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous vous témoignons notre profond respect.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie USDB, au chef du département Dr. BENAZIZ.W ainsi qu'à l'ensemble du corps enseignant qui nous a formées.

A tous cliniciens, pharmaciens et patients qui ont participé à notre étude, qui en nous accordant leur temps et leur confiance, ont rendu cette experimentation possible.

« Gardez espoir,

... Le diabète sera vaincu un jour ! »

Nous concluons par remercier toute personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

DEDICACE

*Tout d'abord, grâce à ALLAH, qui m'a guidé et m'a permis
d'accomplir ce travail*

*A celui qui était avec moi à chaque étape de ma vie, même quand il
n'est pas là, qu'ALLAH fasse miséricorde à ton âme mon cher père*

Djelloul et nous rencontre au paradis inchallah

A qui est toujours resté avec moi, avec amour et prières, maman

MAHI Fatima qu'ALLAH te protège pour moi

A mes sœurs Hadjer, Riham, et Torkia

A mes frères Ibrahim et Mohamed

A mes grandes mères et mon grand-père

A mes oncles maternel surtout Mohamed

Merci à tous pour votre soutien.

A ma binôme Nour elhouda

A mes amies Assia, Fatiha, Fatima, Hadjira, Imene, Khadidja,

Massaouda, Meriem, et Selma.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur

FADHILA

DIDECACE

Je remercie Allah le tout puissant, c'est grâce à lui que j'ai eu la foi et la force pour accomplir ce travail.

*A ma très chère mère (**Tinguali Zahia**);*

Quoi que je fasse ou quoi dise, je ne saurais point de te remercier, comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a été toujours ma source de force pour affronter les différents obstacles.

*A ce lui qui est la source de fidélité, au symbole de paternité, Chère papa (**Mohammed**); que dieu le protège et l'accorde une longue vie.*

*A mes sœurs (**Hanane et Maria**), vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur de réussite.*

*A mes très chers et adorables petits nieces: **Abdelmonaim**
Abderrehmane ,Rihab .*

*A ma binôme "**Hamri Fadhila**" avec qui j'ai partagé des meilleurs souvenirs au cours de la réalisation de ce travail.*

*A mes amis, en particulier : **Billel et Oussama** , en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*A mes directeurs de travail **Dr .Djebbari et Dr .Guessoum.***

A tous mes professeurs qui m'ont enseigné, puisse ce modeste travail vous exprimer ma profonde reconnaissance, mon respect et mon admiration sans limite à votre égard.

-Nour el houda -

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	XIV
Liste des figures.....	XVI
Liste des abréviations	XIX
Glossaire	XXII

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction	01
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE DIABETE.....	04
I.1. Glucides	04
I.1.1. Définition.....	04
I.1.2. Glucides à intérêt biologique	04
I.1.2.1 D-Glucose.....	04
I.1.2.2. D-galactose.....	04
I.1.2.3. Fructose.....	05
I.1.2.4. Glycogène.....	05
I.1.3. Métabolisme des glucides	05
I.1.3.1. Glycolyse.....	05
I.1.3.2. Néoglucogènes.....	05
I.1.3.3. Glycogénolyse.....	05
I.2. Insuline.....	06
I.2.1. Définition.....	06
I.2.2. Synthèse et sécrétion.....	06

I.2.3. Mécanisme d'action de l'insuline.....	07
I.3. Glucagon.....	08
I.3.1. Biosynthèse et métabolisme	08
I.3.2. Mécanismes contrôlant la sécrétion du glucagon	08
I.3.3. Action physiologique du glucagon.....	09
I.4. Diabète sucré.....	09
I.4.1 Définition.....	09
I.4.2. Classification.....	10
I.4.2.1. Diabète de type 1.....	10
I.4.2.2. Diabète de type 2.....	10
I.4.2.3. Diabète gestationnel.....	11
I.4.3. Diabète de type 2.....	11
I.4.3.1. Epidémiologie.....	11
I.4.3.2. Physiopathologie du diabète de type 2.....	13
I.4.3.2.1. Résistance à l'insuline.....	13
I.4.3.3. Diagnostic du diabète de type 2.....	13
I.4.3.3.1. Diagnostic clinique.....	13
I.4.3.3.2. Diagnostic biologique.....	14
I.4.3.3.2.1. Glycémie.....	14
I.4.3.3.2.2. Hémoglobine glycosylée.....	14
I.4.3.3.2.3. Hyperglycémie provoquée par voie orale.....	15
I.4.3.4. Suivi du diabète de type 2.....	15
I.4.3.4.1. Glycémie.....	15

I.4.3.4.2. Hémoglobine glycosylée.....	15
I.4.3.4.3. Glycosurie.....	15
I.4.3.4.4. Micro-albuminurie.....	16
I.4.3.5. Facteurs de risque du diabète.....	17
I.4.3.5.1. Sédentarité.....	17
I.4.3.5.2. Obésité.....	17
I.4.3.5.3. Syndrome métabolique :.....	17
I.4.3.5.4. Tabagisme.....	18
I.4.3.5.5. Dyslipidémie.....	18
I.4.3.5.6. Facteurs génétiques.....	18
I.4.3.6. Complications du diabète de type 2.....	18
I.4.3.6.1. Complications aiguës.....	18
I.4.3.6.1.1. Hypoglycémie.....	18
I.4.3.6.1.2. Acidocétose diabétique.....	19
I.4.3.6.2. Complications chroniques.....	19
I.4.3.6.2.1. Maladies cardio-vasculaires.....	19
I.4.3.6.2.2. Maladies oculaires.....	19
I.4.3.6.2.3. Maladies rénales.....	19
I.4.3.6.2.4. Maladies neurologiques.....	20
CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DU DIABETE TYPE 2.....	21
II.1. Prise en charge de diabète type 2.....	21
II.1.1. Prise en charge thérapeutique non pharmacologique.....	21
II.1.1.1. Enjeux de l'annonce diagnostique en diabétologie.....	21

II.1.1.2. Education thérapeutique du patient diabétique.....	21
II.1.1.3. Modification d'hygiène de vie.....	22
II.1.1.3.1. Activité physique.....	22
II.1.1.3.1.1. Principes généraux et recommandations pour l'activité physique au cours du diabète de type	22
II.1.1.3.2. Contrôle du poids corporel.....	23
II.1.1.3.3. Prise en charge nutritionnelle.....	24
II.1.1.3.4. Arrêt de tabagisme.....	24
II.1.1.3.5. Carnet de surveillance dans le diabète.....	24
II.1.2. Prise en charge pharmacologique	25
II.1.2.1. Antidiabétiques oraux	25
II.1.2.1.1. Biguanides.....	25
II.1.2.1.2. Glitazones.....	26
II.1.2.1.3. Acarbose.....	26
II.1.2.1.4. Sulfamides hypoglycémiant.....	26
II.1.2.1.5. Glinides.....	27
II.1.2.1.6. Inhibiteurs de SGLT 2.....	27
II.1.2.1.7. Inhibiteurs de l'enzyme dpp-4.....	27
II.1.2.1.8. Analogues du GLP-1.....	27
II.1.2.2. Analogues de l'insuline.....	28
II.1.2.2.1. Analogues de l'insuline d'action ultra rapide.....	28
II.1.2.2.1.1. Insuline Lispro.....	28
II.1.2.2.1.2. Insuline Aspart.....	28

II.1.2.2.1.3. Insuline Glulisine.....	28
II.1.2.2.2. Analogues de l'insuline d'action lente	29
II.1.2.2.2.1. Insuline Glargine.....	29
II.1.2.2.2.2. Insuline Detemir.....	29
II.1.2.2.2.3. Insuline Degludec.....	29
II.1.2.2.3. Mélanges d'analogues de l'insuline.....	30
II.1.2.3. Effets indésirables de l'insuline.....	30
II.1.2.4. Interactions médicamenteuses et insuline.....	30
II.2. But de cette prise en charge.....	30
II.3. Stratégies thérapeutiques du diabète type 2.....	31
II.3.1. Thérapie initiale.....	31
II.3.2. Thérapie combinée.....	31
CHAPITRE III : INCRETINES ET MEDICAMENTS A EFFET INCRETINES.....	33
III.1. Incrétines et effet incrétine.....	33
III.1.1. Différentes incrétines.....	34
III.1.2. Récepteur de peptide insulino-trope dépendant du glucose.....	34
III.1.3. Récepteur du Glucagon-like peptide-1.....	35
III.1.4. Enzyme de dégradation des incrétines la dipeptidyl peptidase.....	35
III.1.5. Physiologie et rôle des incrétines.....	36
III.1.5.1. Synthèse et sécrétion des hormones incrétines.....	36
III.1.5.2. Dégradation des hormones incrétines.....	37
III.1.5.3. Mécanisme d'action des incrétines.....	37
III.1.5.4. Effets physiologiques.....	37

III.1.5.4.1. Effets sur le pancréas.....	37
III.1.5.4.1.1. Effets sur la sécrétion de l'insuline.....	37
III.1.5.4.1.2. Effets sur la sécrétion du glucagon.....	38
III.1.5.4.1.3. Effets protecteurs sur les cellules pancréatiques.....	38
III.1.5.4.2. Effets extra-pancréatiques.....	38
III.1.5.4.2.1. Effets sur le système digestif.....	38
III.1.5.4.2.2. Effets sur le Système nerveux central et périphérique.....	38
III.1.5.4.2.3. Effets sur le Système cardiovasculaire.....	38
III.1.5.4.2.4. Effets sur le métabolisme lipidique.....	39
III.1.5.4.2.5. Effets sur les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle et tissu adipeux),.....	39
III.1.5.4.2.6. Effets sur Les cellules osseuses.....	39
III.1.5.5. Rôle des incrétines	39
III.2. Altération de l'effet incrétine dans le diabète de type 2	40
III.3. Médicament antidiabétique du système incrétine.....	41
III.3.1. Incrétinomimétiques.....	42
III.3.1.1. Propriétés communes.....	42
III.3.1.1.1. Mécanisme d'action.....	42
III.3.1.1.2. Effets indésirables et contre-indication.....	42
III.3.1.1.3. Interactions médicamenteuses.....	43
III.3.1.1.4. Surdosage.....	43
III.3.1.2. Incrétinomimétiques administrés sous forme injectable.....	43
III.3.1.2.1. Exénatide.....	43

III.3.1.2.2. Lixiséna t ide.....	44
III.3.1.2.3. Liraglutide.....	44
III.3.1.2.4. Sé m aglutide	44
III.3.1.2.5. Dulaglutide	45
III.3.1.2.6. Albiglutide.....	45
III.3.1.3. In c ré t in o mimétiques administrés par voie oral.....	46
III.3.2. Inhibiteurs de di p ty l peptidase 4.....	46
III.3.2.1. Propriétés communes.....	47
III.3.2.1.1. Indications.....	47
III.3.2.1.2. Mé c anisme d’action des inhibiteurs de DPP-4.....	47
III.3.2.1.3. Inté r action médicamenteuses.....	48
III.3.2.1.4. Contre-indication.....	48
III.3.2.1.5. Effets indésirables.....	49
III.3.2.2. Molé c ules.....	50
III.3.2.2.1. Sitagliptine.....	50
III.3.2.2.1.1. Posologie et mode d’administration.....	50
III.3.2.2.2. Vidagliptine.....	51
III.3.2.2.2.1. Posologie et mode d’administration.....	51
III.3.2.2.3. Saxagliptine.....	52
III.3.2.2.4. Alogliptine.....	52
III.3.2.2.4.1. Posologie et mode d’administration.....	53
III.3.2.2.5. Linagliptine.....	53
III.3.2.2.6. Gemigliptine.....	53

III.3.2.2.7. Tenagliptine.....	53
III.3.2.2.8. Anagliptine.....	54
III.3.2.3. Avantage des gliptines par rapport les anciens traitements de diabète.....	54
III.3.2.4. Controverses.....	55

PARTIE PRATIQUE

I.Objectif de l'étude.....	57
II. Matériel et méthode.....	57
II.1. Population cible.....	57
II.2. Lieu de l'étude.....	57
II.3. Période de l'étude.....	57
II.4. Outils d'investigation.....	58
II.5. Récolte des données sur le terrain.....	58
II.6. Traitement des données.....	59
III. Analyse et interprétation des données.....	60
III.1. Enquête auprès des cliniciens habilité à prescrire les antidiabétiques	60
III.2. Enquête auprès des pharmaciens et les auxiliaires en pharmacie.....	75
III.3. Enquête auprès des patients diabétiques de type 2.....	88
IV.Discussion.....	103
IV.1 Force et limite de travail.....	103
Conclusion.....	105
Annexes.....
Bibliographie.....	106

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre du tableau	Page
01	Principales caractéristiques du GIP et GLP-1	41
02	Propriétés pharmaceutiques des Incrétinomimétiques	46
03	Effets indésirables des IDDP-4	49
01'	Répartition des médecins selon la spécialité	60
02'	Répartition des médecins selon la région de travail	61
03'	La connaissance des incrétones par les médecins interrogés	62
04'	Prescription des médicaments à effet incrétones	63
05'	Répartition des médicaments à effet incrétonine selon leur prescription	64
06'	La connaissance des autres médicaments de la famille des incrétones	65
07'	Fréquence de la prescription des médicaments à effet incrétonine	66
08'	Facteurs incitent les médecins à prescrire la classe des incrétones	67
09'	Les effets indésirables observés chez les patients traités par les incrétones	68
10'	Les interactions redoutent avec les incrétones	69
11'	Estimation des objectifs thérapeutiques attendus sur 10 patients	70
12'	Les paramètres de suivi de l'efficacité des médicaments à effet incrétonine	71
13'	Les intervalles de diminution de l'HbA1c chez les patients traités par les médicaments à effet incrétonine	72
14'	Les causes empêchant les médecins à prescrire les médicaments à effet incrétonine	73
15'	Avantages de la famille des incrétones par rapport les anciens traitements	74
16'	Répartition des personnes travaillant en officine	75
17'	Répartition des pharmaciens et leurs auxiliaires selon les régions de travail	76
18'	La connaissance des incrétones par les personnes travaillant en officine	77
19'	La disponibilité des médicaments à effet incrétonine au niveau des officines	78
20'	Les raisons de non disponibilité des incrétones au niveau des officines	79

21'	Le niveau de la dispensation des médicaments à effet incrétine	80
22'	Les raisons de la rare délivrance des médicaments à effet incrétine	81
23'	Le mode de prescription des incrétones	82
24'	Les effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par les médicaments à effet incrétine	83
25'	La connaissance des interactions médicamenteuses avec les médicaments à effet incrétine par les personnes travaillant en officine	84
26'	Les interactions médicamenteuses des incrétones	85
27'	L'utilisation des médicaments à effet incrétones au cours de la grossesse et d'allaitement	86
28'	Les médicaments à effet incrétine et l'hypoglycémie	87
29'	Répartition des patients diabétiques selon les régions	88
30'	La répartition des patients diabétiques selon le sexe	89
31'	La répartition des patients diabétiques selon l'âge	90
32'	Les problèmes de santé associés au diabète	91
33'	Les traitements des patients diabétiques de type 2	92
34'	Les gliptines les plus utilisés	93
35'	Le mode de prise des gliptines par les patients	94
36'	Les effets indésirables des gliptines	95
37'	La valeur d'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation des gliptines	96
38'	La valeur d'hémoglobine glycosylée après l'utilisation des gliptines	97
39'	Le mode d'utilisation de liraglutide	98
40'	Les effets indésirables les plus rencontrés avec le liraglutide	99
41'	La valeur d'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation de liraglutide	100
42'	La valeur de l'hémoglobine glycosylée après l'utilisation de liraglutide	101
43'	Les valeurs d'hémoglobine glycosylée chez les patients qui ne prennent pas les médicaments à effet incrétine	102

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre de figure	Page
01	Nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde et par région de la fédération internationale du diabète en 2021-2045	12
02	Comparaison entre l'effet incrétine après un apport du glucose par voie orale et intraveineuse	33
03	Synthèse du glucagon peptide like-1	36
04	La structure du glucagon peptide like-1 et son site de dégradation	37
05	La sécrétion de l'insuline après un apport du glucose et l'effet incrétine chez les personnes diabétiques et non diabétiques	41
06	Structure chimique de sitagliptine	50
07	Structure chimique de vildagliptine	51
08	Structure chimique d'alogliptine	52
01'	Répartition des médecins selon la spécialité	60
02'	Répartition des médecins selon la région de travail	61
03'	La connaissance des incrétones par les médecins interrogés	62
04'	Prescription des médicaments à effet incrétones	63
05'	Répartition des médicaments à effet incrétine selon leur prescription	64
06	La connaissance des autres médicaments de la famille des incrétones	65
07'	Fréquence de la prescription des médicaments à effet incrétine	66
08'	Facteurs incitent les médecins à prescrire la classe des incrétones	67
09'	Les effets indésirables observés chez les patients traités par les incrétones	68
10'	Les interactions redoutent avec les incrétones	69
11'	Estimation des objectifs thérapeutiques attendus sur 10 patients	70
12'	Les paramètres de suivi de l'efficacité des médicaments à effet incétine	71
13'	Les intervalles de diminution de l'HbA1c chez les patients traités par les médicaments à effet incrétine	72

14'	Les causes empêchant les médecins à prescrire les médicaments à effet incrétine	73
15'	Avantages de la famille des incrétones par rapport les anciens traitements	74
16'	Répartition des personnes travaillant en officine	75
17'	Répartition des pharmaciens et leurs auxiliaires selon les régions de travail	76
18'	La connaissance des incrétones par les personnes travaillant en officine	77
19'	La disponibilité des médicaments à effet incrétine au niveau des officines	78
20'	Les raisons de non disponibilité des incrétones au niveau des officines	79
21'	Le niveau de la dispensation des médicaments à effet incrétine	80
22'	Les raisons de la rare délivrance des médicaments à effet incrétine	81
23'	Le mode de prescription des incrétones	82
24'	Les effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par les médicaments à effet incrétine	83
25'	La connaissance des interactions médicamenteuses avec les médicaments à effet incrétine par les personnes travaillant en officine	84
26'	Les interactions médicamenteuses des incrétones	85
27'	L'utilisation des médicaments à effet incrétones au cours de la grossesse et d'allaitement	86
28'	Les médicaments à effet incrétine et l'hypoglycémie	87
29'	Répartition des patients diabétiques selon les régions	88
30'	La répartition des patients diabétiques selon le sexe	89
31'	La répartition des patients diabétiques selon l'âge	90
32'	Les problèmes de santé associés au diabète	91
33'	Les traitements des patients diabétiques de type 2	92
34'	Les gliptines les plus utilisés	93
35'	Le mode de prise des gliptines par les patients	94
36'	Les effets indésirables des gliptines	95

37'	La valeur d'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation des gliptines	96
38'	La valeur d'hémoglobine glycosylée après l'utilisation des gliptines	97
39'	Le mode d'utilisation de liraglutide	98
40'	Les effets indésirables les plus rencontrés avec le liraglutide	99
41'	La valeur d'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation de liraglutide	100
42'	La valeur de l'hémoglobine glycosylée après l'utilisation de liraglutide	101
43'	Les valeurs d'hémoglobine glycosylée chez les patients qui ne prennent pas les médicaments à effet incrétine	102

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA:** acide aminé.
- ADO ;**antidiabétiques oraux .
- ADP:** adénosine di-phosphate.
- AND:** acide désoxyribonucléique.
- AP :**activité physique.
- AGL :**acide gras libre.
- AMPC:** adenosine mono-phosphate cyclique.
- AMPk :**AMP-activated protein kinase.
- AMM :**autorisation de mise sur le marché.
- Arg:** arginine.
- ATP:** adenosine tri-phosphate.
- Ca²⁺:** calcium.
- DFG:** débit de filtration glomérulaire.
- DPP-4:** dipeptidyl peptidase.
- DT1:** diabète de type 1.
- DT2:** diabète de type 2.
- EASD :**Association européenne pour l'étude du diabète.
- ELISA:** enzyme-linked immuno assay.
- ESC :**congres de la societe européenne en cardiologie.
- FDA:** food and drug administration.
- GIP:** gastric inhibitory polypeptide.
- GIPR:** recepteur de gastric inhibitory polypeptide.
- GLI-1:** glicentine.
- GLP-1:** glucagon peptide like-1.
- GLP-1R:** recepteur de glucagon peptide like-1.
- GLP-1RA:** analogue de glucagon peptide like-1.
- Glut 4:**transporteur de glucose 4.
- Gly:** glycine.
- HAS :** haute autorité de santé .
- HbA1c:** hémoglobine A1c.

HDL :high desity lipoproteins.

HGPO: hyperglycémie provoquée par voie orale.

HPLC: chromatographie en phase liquide à haute performance.

HTA :hypertension arterielle.

IDF: international diabetes federation.

IDeg :Insuline degludec.

Imc :indice de masse corporelle.

IGF-1 :insulin-like growth factor 1 (somatomédine C).

IRS-2 :insuline receptor substrate 2.

IR: recepteur à l'insuline.

IRS-2 : insuline receptor substance 2.

IV : intra-veineuse.

K+ : potassium.

Kb : kilo-basique.

Kg : kilogramme.

LCR : liquide céphalorachidien.

Leuc : leucine.

Lys: lysine.

m: metre.

MACE: major of adverse cardiovascular events.

MCV: maladie cardiovasculaire.

ML : mililitre.

MPF: major of proglucagon factor.

MRC : maladie renale chronique.

MVP : maladie vasculaire périphérique.

Met: methionine.

NAD+ : nicotinamide adénine dinucléotide réduite.

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide oxydé.

OMS : organisation mondiale de santé.

PI3K: phosphatidyl inositol 3 kinase.

PKB: proteine kinase B.

PPAR γ : récepteur gamma active par les prolérateurs de peroxyosomes.

OMD : oedème musculaire diabétique.

RD: rétinopathie diabétique.

SAVOR-TIMI :Saxagliptin assesement of vascular outcomes recorded in paient with diabete mellitus-thrombolysine in myocardial infarction.

SNAC: N-(8-(2-hydroxybenzoyl) aminocaprylate) de soduim.

SGLT 2 :sodium/glucose cotransporteur 2.

SM : syndrome métabolique.

TECOS :étude de sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine.

VERIFY: Vidagliptin efficacy in combination with metformin for early treatment of type 2 diabete.

Trp : tryptophane.

Tyr : tyrosine.

Zn²⁺ : zinc.

GLOSSAIRE

Acidocétose diabétique : est une complication du diabète qui consiste en une acidification du sang. En cas de carence en insuline, la dégradation des lipides est augmentée pour fournir de l'énergie et cette dégradation va former des corps cétoniques. Ce sont des corps cétoniques qui, présent en excès, et responsables de l'acidification du sang.

Diabète sucré : est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline, ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement cette hormone. Cela se traduit par un taux élevé de glucose au niveau du sang.

Glucagon : hormone sécrétée par les cellules alfa du pancréas, agit principalement au niveau du foie, et provoque une augmentation de la quantité de glucose dans le sang. Il possède des propriétés antagonistes de l'insuline.

Glycogène : est un sucre complexe constitué de plusieurs molécules de glucose reliées entre-elles. Stocké au niveau du foie et des muscles.

Glycogénolyse : processus par lequel le glycogène présent dans le foie est transformé en glucose à destination du sang.

Hémoglobine glycosylée : le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) permet de vérifier l'équilibre du diabète. Il est le reflet de la glycémie à jeun dans les trois (3) mois précédents.

Incrétines : sont des hormones peptidiques synthétisées au niveau intestinal qui sont responsables de l'effet incrétine. Ceci est défini par la potentialisation de l'effet du glucose administré par voie orale sur la sécrétion de l'insuline.

Insuline : hormone sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle diminue le taux du glucose dans le sang et favorise son utilisation par les tissus de l'organisme.

Néoglucogenèse : est la synthèse du glucose à partir de substrat non glucidique.

Pancréas endocrine : la fonction endocrine du pancréas est de réguler la glycémie. Les unités fonctionnelles, sont appelées îlots de Langerhans.

Peptide C : c'est un peptide de connexion incorporé dans la pro insuline. Il assure la liaison entre la chaîne A et B de l'insuline. Il est stocké et libéré en quantité équimolaire avec l'insuline.

INTRODUCTION

Selon les chiffres de l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y a plus de 536 million de diabétiques dans le monde et il y en aura plus de 642 million en 2030. D'après les mêmes chiffres 6.7million de personnes sont mortes du diabète en 2021 dont la majorité se produit dans les pays à revenu faible ou moyen.

L'OMS prévoit que les décès dus au diabète vont augmenter de plus au cours des dix prochaines années si les mesures urgentes ne les prennent pas. Pour sa part, l'étude effectuée en 2021 par l'IDF (international diabetes federation) en 2021 fait état de 73 million en Moyen-Orient et Afrique du nord.

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang. L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins .

Les innovations thérapeutiques antérieures ont prouvé leurs limites, un nombre minime des patients ont un HBA1c bien équilibré , le risque d'hypoglycémie augmente dans les schémas intensifiés du traitement avec prise de poids ou perte de poids difficile.

le diabète de type 2 (DT2) bénéficie de deux autres classes thérapeutiques visant les hormones digestives à effet incrétine et le rein qui n'est plus considéré seulement comme un organe cible de complications, d'autres cibles thérapeutiques font l'objet de recherche comme le cerveau et le tissu adipeux .

Les incrétones sont des hormones peptidiques synthétisées au niveau intestinal qui sont responsables de l'effet incrétine. Ceci est défini par la potentialisation de l'effet du glucose administré par voie orale sur la sécrétion de l'insuline.

Les médicaments à effet incrétones soit de forme orale ou injectable sont utilisés comme traitements du diabète de type 2, en inhibant la dégradation de l'hormone incrétine endogène ou injectant des analogues de cette hormone qui sont un peu résistants à l'action de l'enzyme qui les dégrade.

Ce travail a pour objectif de vérifier la place des médicaments à effet incretine dans la prise en charge du diabète de type 2 .Ce travail est organisé en deux parties . Tout d'abord, une partie bibliographique sous forme de trois chapitres se rapportant au diabète , sa prise en charge , des incrétines et les médicaments à effet incretine .Puis une partie pratique sera réalisée sous forme des enquêtes par le biais de questionnaire destiné au cliniciens ,pharmaciens ,et aux patients diabétiques type 2 visant à évaluer leurs connaissances ,utilisation actuelle des médicaments à effet incretine et leurs place dans la prise en charge du diabète de type 2 en Algérie .

PARTIE TEORIQUE

I. Généralités sur le diabète

I.1. Glucides

I.1.1. Définition

Les glucides anciennement appelés ‘hydrate de carbone’ sont des molécules organiques qui gardent une place très importante dans l’alimentation puisqu’ils font partie des constituants essentiels des êtres vivants et de leur nutrition :

- Soit comme des éléments structuraux : l’exemple de cellulose ; chitine ou des polysides des parois bactériennes.
- Soit comme réserves énergétiques : l’exemple du glycogène.
- Soit comme des composants de métabolites fondamentaux : l’exemple des acides nucléique et les coenzymes. **(1) ; (2).**

Les glucides ont des effets métaboliques très important et différents en fonction de leur nature, de l’effet matrice associée, de leur indice glycémique, de leur environnement, le rôle fondamental de la quantité, de la balance énergétique et donc l’activité physique. Ils ont un rôle énergétique très important pour les organes surtout les organes gluco-dépendant (cerveau, les globules rouges) et substrat énergétique avec les lipides pour les muscles et les organes insulino-sensibles. **(2).**

I.1.2. Glucides à intérêt biologique

I.1.2.1 D-Glucose

Le glucose est le sucre le plus répandu dans la nature puisqu’il entre dans la structure de presque tous les composés ‘glycogène ; cellulose...’. Il représente la quasi-totalité des oses du sang ou du LCR chez l’être humain. Le taux du glucose dans le sang est nommé la glycémie, sa valeur doit être restée dans les normes. **(3).**

I.1.2.2. D-galactose

Après le glucose, le D-galactose est le sucre le plus répandu, entre dans la structure des oligosides. **(3).**

I.1.2.3. Fructose

L-fructose ou le 6-desoxy-L-galactose est un constituant fondamental des polysides du lait ‘lait de femme en particulier’ et des glycoprotéines. **(3).**

I.1.2.4. Glycogène

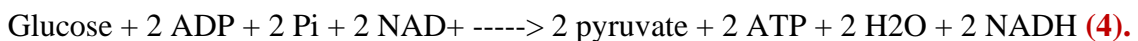
Le glycogène est l'équivalent animal de l'amidon végétal. Il a été isolé par Claude Bernard en 1856. Le glycogène est la réserve essentielle de glucose. Il résulte de la condensation d'unités D-glucose par des liaisons alfa (1-6). Il est fortement ramifié. (3)

I.1.3. Métabolisme des glucides

I.1.3.1. Glycolyse

La voie de la glycolyse correspond à une série de réactions catalysées par des enzymes qui dégradent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate. La glycolyse se décompose en deux phases :

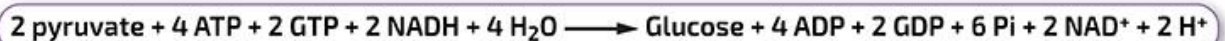
- La phase préparatoire : ou le glucose est transformé en deux trioses phosphate avec consommation d'énergie.
- La phase de remboursement : qui produit de l'énergie sous forme d'ATP.



I.1.3.2. Néoglycogénèse

La néoglycogénèse est la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques. Chez les hommes, elle se produit essentiellement dans le foie. La conversion du pyruvate en glucose est la voie centrale de la néoglycogénèse. (5)

La néoglycogénèse est énergétiquement coûteuse. Le bilan des réactions de biosynthèse conduisant du pyruvate au glucose est :



Ce coût énergétique est nécessaire pour assurer l'irréversibilité de la néoglycogénèse. (5)

I.1.3.3. Glycogénolyse

La glycogénolyse est le processus de dégradation du glycogène en glucose. Elle est stimulée par le glucagon et l'adrénaline et inhibée par l'insuline et le cortisol. La glycogénolyse survient lorsque le corps a besoin d'une augmentation de glucose. Elle se déroule principalement dans le foie. (6).

En raison de la structure hautement ramifiée du glycogène, il est possible d'obtenir les molécules de glucose au moment voulu. L'enzyme glycogène phosphorylase élimine le glucose d'une branche du glycogène jusqu'à laisser 4 molécules de glucose dans la branche, la glucantransférase prend

trois de ces glucoses et les transfère à la branche principale et, enfin, l'enzyme de débranchement élimine la molécule de glucose restante. (6).

Deux enzymes participent à la glycogénolyse :

Le glycogène phosphorylase, qui catalyse la phosphorolyse ou le clivage phosphorolytique des liaisons alpha (1–4) glycosidiques, qui consiste en la séparation séquentielle des résidus de glucose de l'extrémité non réductrice. Cette réaction est très avantageuse pour la cellule, en comparaison avec une hydrolyse. (6).

L'enzyme de désintégration du glycogène : le glycogène phosphorylase ne peut pas scinder les liaisons O-glycosidiques en alpha (1–6). L'enzyme de débranchement du glycogène a deux activités : alpha (1–4) glucosyl transférase qui transfère chaque unité de trisaccharide à l'extrémité non réductrice et élimine les branches par des liaisons alpha (1–6) glycosidiques. (6).

I.2. Insuline

I.2.1. Définition

L'insuline a été découverte en 1921, par un Banting et Best. L'insuline est une hormone peptidique endocrinienne, produite par les cellules β pancréatiques, a pour fonction principale de maintenir l'homéostasie du glucose. L'hormone se lie aux récepteurs liés à la membrane plasmique dans les cellules cibles pour orchestrer une réponse intégrée à la disponibilité des nutriments. (7) ; (8).

I.2.2. Synthèse et sécrétion

L'insuline est un dipeptide de 51 acides aminés contenant une chaîne A et une chaîne B liées par 2 ponts disulfure dérivés de résidus cystéine. La chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B 30 acides aminés. L'insuline est codée par le bras court du chromosome 11 dans les cellules β pancréatiques sous la forme de 100 acides aminés (appelés pré-pro-insuline) qui comprend un peptide signal, la chaîne B, un peptide de connexion (C) et la chaîne A. L'élimination du peptide signal forme la pro-insuline. Dans la pro-insuline, le peptide C de liaison flanqué à chaque extrémité de résidus dibasiques (Arg-Arg et Lys-Arg) relie l'extrémité N-terminale de la chaîne A à l'extrémité C-terminale de la chaîne B. La pro-insuline dans les vésicules formées à partir de l'appareil de Golgi est convertie en insuline par élimination des résidus dibasiques par les enzymes endo-protéases de type trypsine en insuline et en peptide C. L'insuline, dans les granules de sécrétion matures, est stockée sous forme d'unités hexamères coordonnées par 2 ions zinc (Zn^{2+})

axiaux au centre de l'hexamère. Ces hexamères d'insuline sont hydrophobes et stables à un pH de 5 à 5,5 dans les granules de sécrétion des cellules β . Il est peu probable qu'une quantité substantielle de ces hexamères d'insuline existe dans le plasma, en particulier si la concentration de Zn^{2+} dans le plasma est faible. L'insuline et le peptide C sont sécrétés par les cellules β dans la circulation par exocytose dans un rapport équimolaire, avec de très petites quantités de pro-insuline (2 à 3 %). (7).

La fonction de l'insuline est de maintenir la glycémie dans une plage homéostatique en stimulant l'absorption du glucose dans les tissus cibles de l'insuline. Après un repas, le glucose est transporté dans la cellule β via le transporteur de glucose GLUT2 par diffusion facilitée. Après être entré dans la cellule β , le glucose est phosphorylé par l'enzyme glucokinase limitant la vitesse. La glucokinase fonctionne comme un capteur de glucose dans les cellules β . Le glucose est ensuite métabolisé par la glycolyse et le cycle de l'acide tricarboxylique pour générer de l'ATP et augmenter le rapport ATP/ADP. Cela provoque la fermeture des canaux K^+ dépendants de l'ATP, la dépolarisation de la membrane plasmique et l'activation des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants. L'influx de Ca^{2+} et l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} conduisent alors l'insuline contenant des granules exocytotiques à s'ancrer à la membrane plasmique et à libérer des hexamères d'insuline. (7).

I.2.3. Mécanisme d'action de l'insuline

C'est le monomère d'insuline qui se lie aux récepteurs et déclenche des cascades en aval de transduction du signal pour médier diverses fonctions cellulaires. Les récepteurs de l'insuline appartiennent à la superfamille des récepteurs tyrosine kinases, caractérisés par 2 moitiés composées chacune d'une partie extracellulaire qui se lie spécifiquement à l'insuline, et d'une partie transmembranaire avec un domaine tyrosine kinase intracellulaire. Chaque moitié du récepteur de l'insuline est composée d'une chaîne alpha N-terminale et d'une chaîne bêta C-terminale liées par une seule liaison disulfure. Deux isoformes de récepteurs, les récepteurs de l'insuline-A et -B (IR-A et IR-B), qui diffèrent légèrement dans leur affinité pour l'insuline, sont codées par épissage alternatif de l'exon 11, qui code une séquence de 12 acides aminés dans le C-terminal de la sous-unité α du récepteur. IR-A manque de l'exon 11, tandis que IR-B en contient. Une molécule d'insuline se lie au dimère récepteur avec une affinité élevée, et d'autres molécules d'insuline se lient avec une affinité plus faible en raison d'une asymétrie du récepteur induite par le ligand. La liaison de l'insuline au dimère récepteur est supposée induire des changements conformationnels

qui entraînent la proximité des domaines tyrosine kinase intracellulaires, leur tri-phosphorylation et leur activation, et la transphosphorylation ultérieure des résidus tyrosine en dehors du domaine kinase sur les sous-unités β . Lorsqu'elles sont recrutées sur le récepteur activé, les protéines IRS subissent une phosphorylation sur plusieurs résidus de tyrosine qui forment des sites de liaison pour les molécules de signalisation en aval. Les deux principales voies de signalisation en aval de la signalisation de l'insuline activées par l'interaction IR-IRS sont la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (PKB, également appelée AKT). L'activation par l'insuline de la voie PI3K/PKB est connue pour contrôler principalement les fonctions métaboliques, tandis que l'activation de la voie Raf/Ras/MEK/ERK via IRS et Shc régule la croissance et la différenciation cellulaire. (7).

I.3.Glucagon

Le glucagon est une hormone métabolique qui stimule le mouvement du glucose du foie vers la circulation sanguine. (9)

I.3.1. Biosynthèse et métabolisme

Le glucagon est synthétisé par les cellules alfa des îlots de Langerhans pancréatiques. Le préproglucagon -le précurseur du glucagon- est une protéine de 180 AA contenant 5 composants dont le proglucagon (glicentine GLI-1) composé de 69 AA. Le GLI-1 contient la séquence polypeptidique complète du glucagon. (10)

Les granules de sécrétion des cellules alfa du pancréas sont formées d'un noyau central contenant le glucagon et d'un halo périphérique contenant la GLI-1. En conséquence, les cellules alfa libèrent le glucagon et traces de GLI-1 dans la circulation sanguine. (10)

Il a été mis en évidence des cellules contenant du vrai glucagon dans le tube digestif humain.

I.3.2. Mécanismes contrôlant la sécrétion du glucagon

La sécrétion du glucagon est stimulée par certains facteurs :

- Une hypoglycémie avec une insulinémie basse.
- Un repas protéique.
- Les hormones intestinales.

- La stimulation du système adrénergique et cholinergique.
- Le stress, l'exercice, l'infection, et le jeûne. (11).

La sécrétion du glucagon est inhibée par certains facteurs :

- L'hyperglycémie et l'état postprandial.
- L'insuline.
- La somatostatine.
- La sécrétine.
- Les acides gras libres. (10).

I.3.3. Actions physiologiques du glucagon

Les effets physiologiques du glucagon ont lieu principalement au niveau du foie et des tissus adipeux. La liaison du glucagon à son récepteur entraîne une augmentation de l'AMPc intracellulaire. Ce messager va se lier à une protéine kinase dépendante de l'AMPc et exercer les différentes actions :

- Augmente la glycogénolyse.
- Diminue la glycogénèse.
- Stimule la gluconéogenèse.
- Augmente la cétogenèse hépatique. (10).

I.4. Diabète sucré

I.4.1. Définition

Le diabète sucré, est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique 'une élévation du taux du glucose sanguin à jeun au-dessus de 1.26g /l. Il apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment de l'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline. Il est associé aux complications aiguës 'acidocétose..' et aussi à des complications tardives et irréversibles touchants les yeux ; les reins ; les pieds ; les nerfs ; le cerveau... (12) ; (13) ; (14).

I.4.2. Classification du diabète

I.4.2.1. Diabète du type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est apparait fréquemment chez les enfants ou les jeunes. Il est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfance. Il est le résultat dans la majorité des cas de la destruction des cellules bêta du pancréas -qui produisent l'insuline- par une réaction auto-immune, et donc la production de l'insuline devient insuffisante. (15).

La cause de ce processus de destruction n'est pas parfaitement connue, mais il y a une explication probable : L'association de la susceptibilité génétique conférée par un grand nombre de gènes, et un déclencheur environnemental : l'exemple des infections virales qui peuvent déclencher une réaction auto-immune, aussi les toxines ou certains facteurs alimentaires. (12).

Les symptômes typiques du diabète de type 1 sont : Polyurie, polydipsie, amaigrissement, Enurésie nocturne, soif excessive, Vision floue, Asthénie et manque d'énergie. (12).

Le diagnostic du diabète de type 1 se fait généralement par le taux élevé de la glycémie à jeun ou bien à n'importe quel moment. (12).

Ce type du diabète est insulino-dépendant, sans l'insuline le patient ne peut pas survivre. Le traitement approprié à base d'insuline et la surveillance régulière sont les seules moyennes pour que le patient puisse mener une vie saine et retarder ou prévenir les complications graves associées au diabète. (12).

I.4.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type (DT2) est une maladie chronique qui nécessite un contrôle strict. Il est caractérisé par un taux élevé de glucose dans le sang ; qui est le résultat d'une résistance des cellules à l'action de l'insuline et, aussi d'une diminution de production de cette hormone avec le temps. Il peut apparaître à tout âge mais se développe généralement à l'âge adulte, et chez les personnes qui souffrent déjà d'un syndrome métabolique : surpoids ; obésité ; dyslipidémie ; hypertension. Ce type du diabète peut rester silencieux plusieurs années, et provoquer après des complications. (12) ; (13).

Le traitement du DT2 se base sur les règles hygiéno-diététiques ; les antidiabétiques oraux, et dans certains cas aussi l'insuline. (12).

I.4.2.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel se caractérise par une hyperglycémie, avec des valeurs supérieures à la normale. Il est diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse et peut survenir à n'importe quel moment de cette dernière. (Plus probablement après 24 semaines). (12) ; (16).

Les symptômes manifestes d'hyperglycémie au cours de la grossesse sont rares et peuvent être difficiles à distinguer des symptômes normaux de la grossesse. L'HGPO est recommandée pour le dépistage du diabète gestationnel entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse, mais pour les femmes à risque élevé, le dépistage doit être effectué de façon plus précoce au cours de la grossesse. (12).

Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. Leur risque ainsi que celui de leur enfant, d'avoir un diabète de type 2 à un stade ultérieur de leur vie augmente également. (16).

I.4.3. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est le type le plus répandu du diabète et il représente environ 90 % des cas du diabète dans le monde. (12).

I.4.3.1. Epidémiologie

Selon la fédération internationale du diabète 'IDF' ; le diabète est la première épidémie non infectieuse qui touche l'humanité avec une fréquence mondiale de 536.6 millions de personnes en 2021. (17).

La prévalence est actuellement plus élevée dans les pays industrialisés, et elle le restera, mais l'augmentation du nombre des sujets atteints proviendra surtout des pays en voie de développement, avec une prévalence de 10.5% en 2021. Les pays qui connaissent le plus grand nombre de diabétiques sont l'Inde, la Chine et les Etats-Unis. Cependant, tous ces chiffres, prévus par l'OMS, semblent sous-estimés puisqu'ils ne tiennent compte que de l'évolution démographique des populations et non de l'évolution prévisible de l'obésité. (17).

En 2021, 536.6 millions de personnes en âge de travailler (20 à 79 ans) présentent un diabète diagnostiqué ou non diagnostiqué. Ce nombre devrait augmenter jusqu'à 642.7 millions à 2030 et jusqu'à 783.2 millions à 2045. (17).

Le diabète est un grand problème de santé publique, soit une personne sur dix (10) âgée de '20-79' vit avec le diabète. Trois (3) sur quatre (4) adultes diabétiques vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. (17).

Cinq cent quarante et un (541) millions d'adultes ont une intolérance du diabète. Ce nombre augmente jusqu'à 622.7 en 2030 ; et jusqu'à 730.3 en 2045. (17).

Le diabète est responsable de 6.7 millions de décès en 2021 ; 1 toutes les 5 secondes. (17).

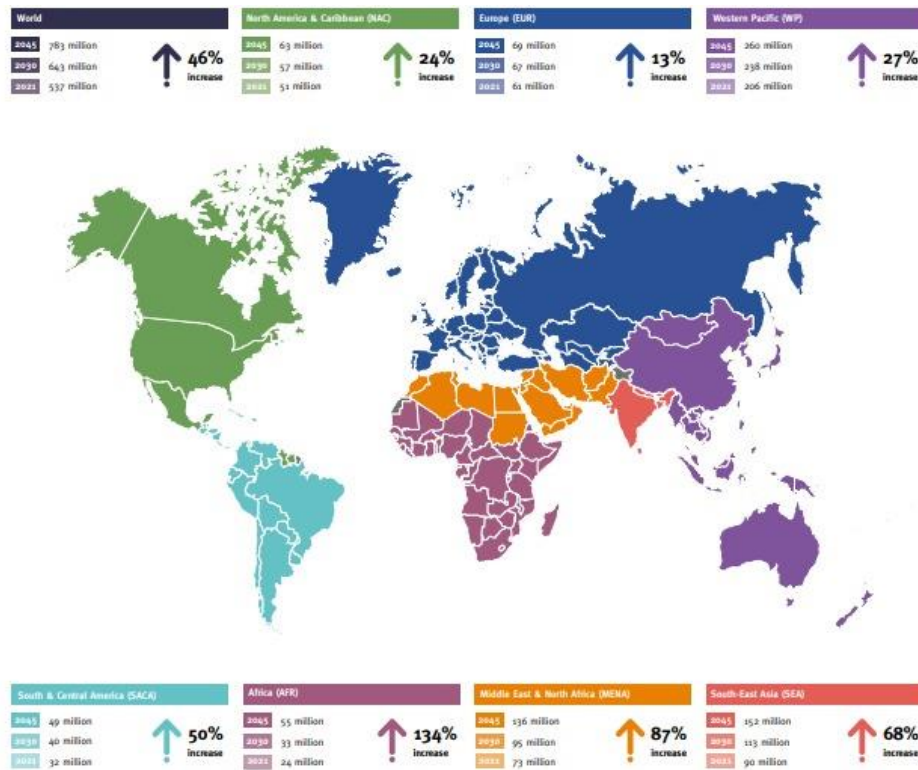


Figure 1: nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde et par région de la fédération internationale du diabète en 2021-2045 (20-79) (18).

Le diabète dans le monde en 2021 selon les régions est réparti comme suit : (19).

- Afrique 24 million.
- Afrique du sud et centrale 32 million.
- Amérique du nord et caraïbes 51 million.

- Asie du sud-est 90 million.
- Moyen-Orient et Afrique du nord 73 million.
- Pacifique ouest 206 million.

En Afrique du nord et Moyen-Orient, 73 million vivent avec le diabète. Un (1) adulte sur six (6) sont atteint du diabète, un (1) sur trois (3) ne sont pas diagnostiqués et 796 mille décès dus au diabète en 2021. (19).

I.4.3.2. Physiopathologie du diabète de type 2

I.4.3.2.1. Résistance à l'insuline

La notion de résistance à l'insuline peut être attribuée aux observations de Himsworth, qui a noté que l'injection simultanée de glucose et d'insuline chez les patients diabétiques produisait l'un des deux résultats. Certains diabétiques ont répondu au défi avec une glycémie stable ou diminuée; ceux-ci ont été appelés sensibles à l'insuline. Dans d'autres, le défi a augmenté de façon marquée la glycémie; ceux-ci étaient considérés comme résistants à l'insuline. Ces derniers patients caractérisent la résistance à l'insuline du syndrome métabolique : à un niveau d'insuline plasmatique normal, les tissus cibles sont incapables de développer une réponse hypoglycémiant coordonnée normale impliquant la suppression de la production endogène de glucose, la suppression de la lipolyse, l'absorption cellulaire de glucose plasmatique disponible et synthèse nette de glycogène. (20).

I.4.3.3. Diagnostic du diabète de type 2

I.4.3.3.1. Diagnostic clinique

Le diabète de type 2 peut présenter des symptômes similaires à ceux du diabète de type 1 mais, en général, cette pathologie est beaucoup moins aiguë et le patient peut être complètement asymptomatique. En outre, il est généralement impossible de déterminer le moment exact de l'apparition du diabète de type 2. Par conséquent, la période précédant le diagnostic est souvent longue et entre un tiers et la moitié des personnes vivant avec le diabète de type 2 peuvent ne pas être diagnostiquées. Si le délai précédant le diagnostic est long, des complications telles la rétinopathie ou un ulcère du membre inférieur qui ne guérit pas peuvent être présentes au moment du diagnostic. (12).

I.4.3.3.2. Diagnostic biologique

Le diabète peut être diagnostiqué avec l'un des critères suivants :

- glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL;
- glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL et/ou glycémie après 2 h ≥ 200 mg/dL avec HGPO de 75 g ou ;
- HbA1c $\geq 6,5$ % ;
- Glycémie plasmatique aléatoire ≥ 200 mg/dL en présence de symptômes de diabète classique.

Les personnes asymptomatiques avec un seul test anormal doivent faire répéter le test pour confirmer le diagnostic à moins que le résultat ne soit clairement anormal. (21).

I.4.3.3.2.1. Glycémie

La concentration de glucose dans le sang est maintenue à une concentration relativement stable de 70 à 110 mg/dl. Les fortes propriétés réductrices du glucose le rendaient relativement facile à mesurer. La concentration de glucose peut être déterminée dans des échantillons de sang total, de plasma ou de sérum. (22).

I.4.3.3.2.2. Hémoglobine glycosylée

Le test qui reflète le contrôle à long terme de la glycémie est la concentration d'hémoglobine A1c. Lorsque les hémolysats de globules rouges sont chromatographiés, trois petits pics ou plus nommés hémoglobine A1a, A1b et A1c sont élués avant le pic principal d'hémoglobine A. Ces hémoglobines "rapides" sont formées par la fixation irréversible du glucose à l'hémoglobine dans une réaction en deux étapes. Le pourcentage d'hémoglobine glycosylée dépend de la concentration moyenne de glucose à laquelle le globule rouge est exposé au fil du temps. La durée de vie moyenne du globule rouge étant de 120 jours, le pourcentage d'hémoglobine glycosylée donne une bonne indication du degré de contrôle de la glycémie au cours des semaines précédentes. Certaines conditions, telles que l'urémie, l'ingestion d'aspirine et l'alcoolisme, peuvent provoquer de fausses élévations de l'hémoglobine glycosylée. Des pourcentages faussement faibles d'hémoglobines glycosylées peuvent être causés par l'urémie, l'anémie, des variantes d'hémoglobines telles que l'hémoglobine S et la grossesse. De nombreuses méthodes biochimiques sont utilisées, notamment l'électrophorèse, les mini-colonnes, le radio-immuno-dosage et l'HPLC. (22).

I.4.3.3.2.3. Hyperglycémie provoqué par voie orale

Le test doit être effectué le matin, à jeûn. Les adultes reçoivent alors une boisson contenant 75 g de glucose. Le chronométrage commence lorsque le patient commence à boire la solution de glucose. Des échantillons de sang sont obtenus toutes les 30 minutes pendant 2 heures. (22).

I.4.3.4. Suivi du diabète de type 2

I.4.3.4.1. Glycémie

La glucose oxydase et les réactifs pour mesurer la génération de peroxyde d'hydrogène peuvent être liés au papier filtre, et le système utilisé pour mesurer les concentrations de glucose dans une goutte de sang capillaire. Cela a entraîné le changement le plus important dans la gestion du diabète depuis l'introduction de l'insuline. L'introduction récente de la technologie de la microglucose oxydase a maintenant permis au patient de mesurer sa propre concentration de glucose dans le sang et fait sans aucun doute de l'estimation de la glycémie, le test de chimie sanguine le plus largement utilisé. Dans la plupart des cas, la méthode de la bandelette de glucose oxydase est précise et fiable. Étant donné que du sang total est utilisé, les résultats ont tendance à être légèrement inférieurs à ceux des échantillons veineux simultanés, mais cela est contrebalancé par le fait que le sang capillaire a une concentration en glucose plus élevée que le sang veineux. (22).

I.4.3.4.2. Hémoglobine glycosylée

Le test qui reflète le contrôle à long terme de la glycémie est la concentration d'hémoglobine A1c. (22).

I.4.3.4.3. Glucosurie

Une augmentation anormale de la glucosurie résulte soit d'une glycémie élevée, soit d'une altération de la capacité d'absorption du glucose rénal, soit des deux. La concentration plasmatique de glucose au-dessus de laquelle une glucosurie significative se produit est appelée seuil rénal pour le glucose, et sa valeur est au-dessus du seuil de 180 mg/dl. De nombreux tests urinaires semi-quantitatifs commerciaux pour la glucosurie qui sont disponibles pour les patients ne parviennent pas à détecter la glucosurie jusqu'à ce qu'elle atteigne un niveau de 50 à 250 mg/dl. La mesure de la glucosurie est un indice indirect de la concentration de glucose dans le sang. (23).

Les techniques de mesure de la glucosurie sont basées soit sur la glucose oxydase (spécifique du glucose) Test-Tape et une variété de tests "stick" ou "strip" tels que Chemstrip (uG et uGK), Clinistix, Diastix et Uristix soit sur la réduction du sulfate de cuivre (non spécifique : détecte les

substances réductrices Clinitest). Dans la technique basée sur la glucose oxydase, le peroxyde d'hydrogène est généré et réagit avec la peroxydase de raifort pour produire de l'oxygène naissant. Il oxyde à son tour l'orthotoluidine pour produire la couleur bleue ou violette qui est lue. Dans le procédé Tes-Tape. (23).

Les influences multifactorielles sur la présence et le degré de glucosurie ont produit diverses conclusions sur la façon dont la glucosurie doit être signalée et utilisée dans la surveillance du contrôle du diabète. La confusion est réduite si la valeur absolue de la glucosurie est rapportée à l'aide de "l'échelle de pourcentage" maintenant incluse avec toutes les techniques (à l'exception de Clinistix). (23).

I.4.3.4.4. Micro-albuminurie

Le terme de micro albuminurie traduit la présence en quantité anormale d'albumine dans les urines. Il s'agit bien de doser de l'albumine, mais en utilisant des méthodes ultrasensibles (par turbidimétrie, néphélométrie ou ELISA) capables de détecter ou mesurer des taux de l'ordre de 1 à 20 mg/ 24h. Un excès d'albumine dans les urines peut être dû soit une augmentation de la quantité d'albumine filtrée, soit une diminution de sa réabsorption. Le dépistage de l'albuminurie est recommandé chaque année après un diagnostic de diabète de type 2. (12) ; (24).

Le recueil des urines sur 24 h reste la méthode de référence pour l'estimation de la microalbuminurie, car il est le reflet fidèle de la filtration glomérulaire sur le nyctémère. Les urines du matin sont toujours plus concentrées, donnant ainsi des résultats par excès. Leur utilisation peut être envisagée uniquement dans un cadre de dépistage, un résultat négatif excluant la néphropathie diabétique et un résultat positif nécessitant un contrôle sur urines de 24 h. Enfin, la possibilité d'utiliser le rapport microalbuminurie/créatinurie sur échantillon a également été proposé. Il s'agit probablement du meilleur compromis entre simplicité de réalisation et fiabilité diagnostique, déjà largement utilisé. Le seuil de normalité est <30 en mg/g). Pour diminuer au maximum l'incertitude liée aux facteurs pré-analytiques, il conviendra de réaliser le prélèvement à distance d'un épisode infectieux, d'un exercice physique ou d'un orthostatisme prolongé. En raison des fortes variations individuelles, il faudra effectuer 3 dosages pendant une période de 1 à 6 mois et constater des valeurs supérieures au seuil à au moins 2 reprises pour affirmer l'existence d'une micro albuminurie pathologique. (24).

I.4.3.5. Facteurs de risque du diabète

I.4.3.5.1. Sédentarité

La sédentarité favorise la survenue de l'obésité et donc du diabète, se caractérise par une très faible dépense énergétique. Son niveau journalier correspond au temps cumulé que vous passé en position assise : ordinateur, télévision, tablette ou jeux vidéo. Le temps journalier de sédentarité devient néfaste pour la santé quand il dépasse régulièrement 7 à 8 heures. (25)

I.4.3.5.2. Obésité

L'obésité se définit par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), selon la formule bien connue « poids/taille² », exprimé en kg/m². La surcharge pondérale concerne les valeurs comprises entre 25-29,9 kg/m² et l'obésité est définie pour des valeurs égales ou supérieures à 30 kg/m² : obésité modérée (30-34,9), sévère (35-39,9) et extrême ou massive (≥ 40 kg/m²). (26).

Un IMC élevé (supérieur à 35 kg/m²), quelle que soit la distribution de la masse grasse), un tour de taille accru (en présence d'un simple excès pondéral ou d'une obésité modérée), une longue durée d'excès pondéral et/ou un gain de poids rapide sont parmi les facteurs principaux favorisant l'insulinorésistance, la décompensation de la cellule B et la détérioration de la tolérance au glucose et le diabète de type 2 apparaît lorsque la sécrétion pancréatique d'insuline devient insuffisante par rapport à la résistance des tissus cibles pour obtenir la normo glycémie. (26)

I.4.3.5.3. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) correspond à la coexistence de plusieurs troubles métaboliques dont trois facteurs parmi cinq chez un même individu. Ces cinq critères majeurs sont l'obésité centrale ou abdominale, l'hypertriglycéridémie, la baisse du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDLc), l'hyperglycémie et l'élévation de la pression artérielle. (27)

L'excès de graisse abdominale induit un excès d'acides gras libres dans la veine porte, augmentant l'accumulation de lipides dans le foie et dans les cellules musculaires. Les cellules graisseuses peuvent également s'accumuler dans les muscles. Une insulinorésistance, se développe, avec une hyper insulinémie. Le métabolisme du glucose est perturbé et une dyslipidémie et une HTA peuvent se développer. L'uricémie est fréquemment élevée (augmentant le risque de goutte) et un

état préthrombotique se développe (avec augmentation du fibrinogène et de l'inhibiteur I de l'activateur du plasminogène) et un état inflammatoire se développe. (27).

I.4.3.5.4. Tabagisme

Le tabagisme chronique a un effet délétère sur la sensibilité à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2. Il favorise une expression plus complète du syndrome d'insulinorésistance. (HDL) abaissé et triglycérides plus élevés et tend à détériorer la qualité du contrôle glycémique (HBA1c) augmentée, quoique de façon non significative, Les risques relatifs ajustés pour des sujets fumant plus de 25 cigarettes par jour sont de 1,42 chez les femmes et 1,94 chez les hommes. On constate que le risque de diabète augmente de façon linéaire avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement. (28).

I.4.3.5.5. Dyslipidémie

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. (29).

I.4.3.5.6. Facteurs génétiques

Dans le cas du diabète de type II, on parle de gènes de susceptibilité, ou gènes de prédisposition. Ces termes signifient que l'on a pu relier la présence d'un allèle particulier avec le développement d'un diabète : des individus diabétiques possèdent cet allèle. Mais la présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a d'autres diabétiques qui ne le possèdent pas) ni suffisante (il y a des individus sains qui le possèdent). On parle de gène de prédisposition, car la fréquence de l'allèle en question est plus importante chez les diabétiques que chez les sujets sains. Tout est ainsi question de probabilités. (30).

I.4.3.6. Complications du diabète de type 2

I.4.3.6.1. Complications aiguës

I.4.3.6.1.1. Hypoglycémie

L'hypoglycémie est courante en cas de diabète de type 1 et de diabète de type 2 avec utilisation d'insuline ou de sulfonylurées ; il convient donc de trouver le juste équilibre entre les médicaments

hypoglycémiant, l'alimentation et l'activité physique. Les glucides à action rapide tels qu'une boisson sucrée, des morceaux de sucres ou des sucreries peuvent réguler une hypoglycémie modérée. L'hypoglycémie grave survient lorsque la personne vivant avec le diabète a besoin d'une assistance médicale externe ; cette situation peut rapidement entraîner une perte de connaissance et un coma. Un traitement rapide par glucagon ou par dextrose ou glucose en IV est nécessaire. L'hypoglycémie peut jouer un rôle dans certains cas de syndrome de mort subite. (31).

I.4.3.6.1.2. Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est un désordre métabolique complexe qui nécessite une prise en charge spécifique et spécialisée. Avec une telle prise en charge, les résultats sont en général satisfaisants mais le décès reste possible, surtout si un œdème cérébral se développe. De récentes découvertes montrent en outre que l'acidocétose diabétique peut occasionner des troubles neurocognitifs à moyen terme. (31).

I.4.3.6.2. Complications chroniques

I.4.3.6.2.1. Maladies cardio-vasculaires

Les taux de glycémie élevés, et le diabète en soi, induisent un risque accru de MCV par le biais de plusieurs mécanismes, notamment la résistance à l'insuline, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et les effets toxiques du glucose sur la microvascularisation. En outre, des taux de glycémie élevés sont associés à un ensemble courant d'autres facteurs de risque métaboliques sous-jacents, notamment l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité centrale. Le tabagisme et une activité physique insuffisante font aussi courir un risque important. (31).

I.4.3.6.2.2. Maladies oculaires

Les maladies oculaires liées au diabète sont une complication particulièrement redoutée du diabète, elles comprennent essentiellement la rétinopathie diabétique (RD), l'œdème maculaire diabétique (OMD), la cataracte et le glaucome, mais également la diplopie et l'incapacité de focalisation. (31).

I.4.3.6.2.3. Maladies rénales

La maladie rénale chronique (MRC) chez les personnes vivant avec le diabète peut entraîner une néphropathie diabétique ou résulter d'autres maladies associées telles que l'hypertension, la vessie neurogène, l'incidence accrue des infections urinaires récurrentes ou la macroangiopathie. À l'échelle mondiale, plus de 80 % des insuffisances rénales terminales sont dues au diabète, à l'hypertension ou à une combinaison des deux. Le pourcentage d'insuffisances rénales terminales

attribuées au diabète varie entre 10 % et 67 %. De plus, la prévalence des insuffisances rénales terminales est jusqu'à 10 fois supérieure chez les personnes vivant avec le diabète par rapport au reste de la population. L'hyperglycémie induit une hyperfiltration et des altérations morphologiques dans les reins qui entraînent ensuite une excrétion excessive d'albumine dans les urines (albuminurie), des lésions des podocytes et une perte de la surface de filtration, d'où l'utilisation de l'albuminurie et de la filtration glomérulaire comme tests de dépistage dans ce cas. La stratégie la plus efficace pour réduire l'impact des néphropathies liées au diabète consiste à prévenir le diabète de type 2 et, parmi les personnes vivant déjà avec le diabète, à diagnostiquer et traiter la MRC dès les premiers signes. Le dépistage de l'albuminurie ou la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) présente un bon rapport coût-efficacité chez les personnes vivant avec le diabète et l'hypertension. (31).

I.4.3.6.2.4. Maladies neurologiques

La neuropathie périphérique touche les nerfs distaux des membres inférieurs, en particulier ceux des pieds. Cela altère principalement la fonction sensorielle de manière symétrique, entraînant des sensations anormales et un engourdissement progressif. Ces sensations facilitent l'apparition d'ulcères suite à un traumatisme externe et/ou à la répartition anormale de la pression osseuse interne (ce qu'on appelle le « pied diabétique »). Les complications du pied diabétique sont graves et chroniques. Elles comprennent des lésions des tissus profonds associées à des troubles neurologiques et la maladie vasculaire périphérique (MVP) des membres inférieurs. La prévalence rapportée de la neuropathie périphérique diabétique va de 16 % à près de 87 %, avec une neuropathie diabétique douloureuse signalée chez environ 26 % des adultes vivant avec le diabète. L'amputation des membres inférieurs chez les personnes vivant avec le diabète est 10 à 20 fois plus courante que chez les personnes ne vivant pas avec le diabète. Une prise en charge intensive de la glycémie avec une cible de HbA1c de moins de 7 % peut réduire le risque d'amputation de 35 % comparée à une prise en charge moins intensive. (31).

CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DU DIABETE TYPE 2

II.1. Prise en charge de diabète type 2

La prise en charge de diabète de type 2 se fonde sur les connaissances de la physiopathologie et de l'histoire naturelle de la maladie. Elles visent essentiellement à atténuer l'insulinorésistance et à protéger la cellule B : cette dernière finit par décompenser après une première phase de compensation face à l'insulinorésistance. (32)

Deux grands types d'approches peuvent être proposés : des interventions fondées sur des modifications du style de vie et des interventions faisant appel à des approches pharmacologiques. Ces deux approches ne sont, bien évidemment, pas mutuellement exclusives, mais doivent, au contraire, être considérées comme complémentaires. (32)

II.1.1. Prise en charge thérapeutique non pharmacologique

II.1.1.1. Enjeux de l'annonce diagnostique en diabétologie

L'annonce du diagnostic du diabète ou de l'une de ses complications chroniques est un temps nécessaire et utile pour informer le patient sur sa maladie. Elle exige de l'écoute, l'empathie et du respect des données socioculturelles et religieuses du patient de la part du professionnel (médecins, pharmacien ...) amené à faire l'annonce. (33)

Elle aide le patient à mieux concevoir et vivre sa maladie grâce à un meilleur départ quel que soit le pronostic. (33)

II.1.1.2. Education thérapeutique du patient diabétique

L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ; elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et médicaments afférents à sa maladie. (34)

Elle occupe une place importante dans la prise en charge et le suivi du diabétique de type 2, les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : donner des informations sur ce qu'est le diabète, ses complications et son traitement : assurer une formation à l'autogestion de la maladie et du traitement, en particulier dans les domaines de la diététique et de l'activité physique,

de manière que le patient puisse acquérir une réelle autonomie. Lors des consultations de suivi, il convient d'évaluer les acquis du patient en matière d'éducation, de complication, de comportement, d'observance du traitement hygiéno-diététique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt de tabac ...). (34)

II.1.1.3. Modification d'hygiène de vie

II.1.1.3.1. Activité physique

L'activité physique (AP) est l'un des éléments essentiels dans la prévention et la prise en charge du diabète de type 2. (35)

L'AP augmente la sensibilité musculaire à l'insuline et accroît la captation glucosée musculaire par des effets sur la signalisation post-réceptorielle de l'insuline, l'expression des transporteurs de glucose GLUT4, et une moindre libération d'AGL. Les activités d'endurance majorent le débit sanguin et favorisent le développement des réseaux capillaires, ce qui favorise la disponibilité du glucose. Par ailleurs, la vasodilatation et le stress de contrainte des parois vasculaires stimulent la production de monoxyde d'azote, ce qui favorise la vasorelaxation des muscles lisses. L'effet antihypertenseur est attribué à une moindre contraction sympathérique durant l'exercice. L'AP et la diététique ont ainsi une synergie remarquable sur la sensibilité à l'insuline et la protection cardiovasculaire. (35)

Il existe deux types d'activité physique : exercice d'endurance ou aérobic (ex. la marche ou la course) et l'exercice de résistance ou anaérobic (ex. soulever des charges). Tous les deux types d'activités peuvent être prescrits aux diabétiques de type 2, mais la forme aérobic est habituellement préférée. (35)

II.1.1.3.1.1. Principes généraux et recommandations pour l'activité physique au cours du diabète de type 2

L'activité physique est l'un des piliers du traitement du diabète de type 2, et plus globalement le mode de vie est au centre de prise en charge du diabète type 2. (36)

- Une évaluation physique minutieuse cardiovasculaire, rénale et de l'état des pieds (y compris neurologique) doit être entreprise avant de débiter un programme d'exercice physique.

- La présence des complications chroniques peut déconseiller certaines formes d'exercices
- Les programmes d'activité physique prescrits doivent être adaptés à l'âge du patient, son statut socio-économique, sa condition physique, son mode de vie et le niveau de contrôle glycémique.
- Autant l'exercice améliore généralement le contrôle métabolique, il peut aussi précipiter les complications aiguës comme l'hypo et l'hyperglycémie.
- L'activité physique doit être régulière (~3jours/semaine) et durer au moins 20-30minutes par séance. Elle doit être au moins du type activité modérée.
- Les activités comme la marche, gravir les escaliers (au lieu de prendre l'ascenseur) doivent être conseillées.
- Pour les diabétiques sédentaires, une introduction graduelle en utilisant les activités de faible intensité comme la marche est indispensable.
- Eviter les exercices vigoureux si la glycémie est >250 mg/dl (14 mmol/l), si le patient a une cétonurie ou une glycémie inférieure à 80 mg/dl (4,5 mmol/l).
- Pour éviter l'hypoglycémie liée à l'effort physique, les doses de sécrétagogues d'insuline ou d'insuline peuvent être réduites avant et/ou du sucre consommé aux alentours de la période d'effort.
- La glycémie doit être surveillée (au moyen des bandelettes et lecteurs de glycémie) avant et après une activité physique intense programmée en raison des risques d'hypoglycémie tardive.
- Il faut toujours être convenablement chaussé. (36)

II.1.1.3.2. Contrôle du poids corporel

Le sujet obèse diabétique a 2 à 4 fois plus de risque de présenter une complication vasculaire par rapport au sujet non diabétique et au moins deux tiers de ces patients vont décéder d'une maladie cardio-vasculaire. (37) ; (38)

L'amélioration des mesures hygiéno-diététiques devrait permettre aux personnes en surpoids une diminution de 5-7% du poids corporel de façon durable. Chez les patients avec un poids normal, on cherche à éviter la prise de poids. (37) ; (38)

II.1.1.3.3. Prise en charge nutritionnelle

On recommande chez le patient avec un diabète de type 2 une alimentation « saine et équilibrée», et d'éviter les restrictions. Les conseils alimentaires sont :

- Répartition de la prise d'hydrates de carbone en 3 repas à horaires relativement fixes.
- Favoriser les sources d'hydrate de carbone à faible index glycémique (= riche en fibres, par ex. céréales complètes).
- Consommer des fruits et des légumes tous les jours.
- Eviter de consommer des boissons sucrées, éventuellement des boissons édulcorées.
- Privilégier les huiles végétales avec acides gras insaturés (contrairement aux graisses animales).
- Privilégier les sources de protéines végétales (légumes secs, noix) ou animales provenant du poisson et de la volaille (peu de viande rouge et produits dérivés). (39)

Un conseil individualisé, tenant compte des habitudes et de la culture du patient, et prodigué par un diététicien est recommandé chez tout patient nouvellement diagnostiquer. (39)

II.1.1.3.4. Arrêt de tabagisme

Chez les patients atteints de diabète de type 2, il a été démontré que le tabagisme nuit au contrôle métabolique et aux complications à long terme de la maladie, en partie en potentialisant les éléments du syndrome de résistance à l'insuline. Ces observations apportent un argument supplémentaire en faveur de l'arrêt du tabac dans la population générale, notamment chez les personnes à risque de diabète de type 2, et chez tous les diabétiques. (40)

II.1.1.3.5. Carnet de surveillance dans le diabète

Dans la prise en charge actuelle du diabète, des équipements ont peu à peu envahi le quotidien du malade dans un dessein d'amélioration des glycémies et de prévention des complications. Cette surveillance est rendue possible par l'utilisation de deux sources d'information : les chiffres de glycémie contenus dans le lecteur et les annotations complémentaires que peut inscrire le malade dans son carnet. (41)

II.1.2. Prise en charge pharmacologique

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'éducation du patient avec des mesures hygiéno-diététiques et des exercices physiques adaptés, un traitement médicamenteux sera mis en place. (42)

Les mesures hygiéno-diététiques devront être poursuivies tout le long de la prise en charge médicamenteuse. En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), le traitement sera débuté aux doses recommandées qui seront augmentées progressivement jusqu'à atteindre l'objectif glycémique ou jusqu'aux doses maximales tolérées. Le patient doit être informé des avantages et inconvénients des traitements proposés. (42)

II.1.2.1. Antidiabétiques oraux

II.1.2.1.1. Biguanides

La metformine est un alcaloïde isolé de *Galega officinalis* (Lilas français), une plante utilisée en médecine populaire de longue date. Son activité hypoglycémiante a été étudiée par le diabétologue français Jean Stern, qui a publié ses travaux en 1957. Elle a ensuite été développée par les laboratoires ARON, et commercialisée sous le nom de Glucophage®. (43)

Elle exerce son effet anti hyperglycémiant par plusieurs mécanismes, dont le principal semble être une inhibition de la production hépatique de glucose elle est sous-tendue par des mécanismes complexes et encore imparfaitement connus, dont une activation de l'AMPK (pour AMP-activated protein kinase). Une augmentation de la consommation intestinale du glucose, un léger accroissement de la sensibilité périphérique (musculaire) à l'insuline, une augmentation modeste de la production intestinale du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) pourraient aussi quelque peu contribuer à l'effet anti-hyperglycémiant. (43)

Comme la metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline, elle n'entraîne pas d'hypoglycémies. Par ailleurs, elle exerce un léger effet anorexigène, qui favorise une perte de poids, le plus souvent modeste, ou, en, tout cas, limite la prise pondérale liée à l'amélioration du contrôle glycémique et à la réduction secondaire de la glucosurie. (43)

Les manifestations indésirables de la metformine consistent surtout en troubles digestifs de type dyspepsie et diarrhée, qui imposent une augmentation progressive de la posologie en début de

traitement, et empêchent ce type de traitement chez environ 10-15 % de la population. La metformine ne peut être prescrite lorsque le débit de filtration glomérulaire tombe en dessous de 30 ml/min/1,73 m², en raison d'un risque accru d'acidose lactique. (43)

II.1.2.1.2. Glitazones

Les glitazones améliorent la sensibilité à l'insuline dans les tissus adipeux et dans le foie. L'action de réduction de la glycémie n'intervient que progressivement et est maximale après environ six à douze semaines. Les glitazones ont des effets cardio-vasculaires potentiellement favorables, grâce à leur influence sur différentes composantes du syndrome de résistance à l'insuline.

Pour pouvoir déterminer clairement la place des glitazones dans le traitement, il faut comparer l'association glitazones/metformine ou l'association glitazones/sulfonylurées avec une autre association ou avec l'insuline, ce qui n'a pas encore été fait. (44)

II.1.2.1.3. Acarbose

L'acarbose est un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales qui ralentit la résorption digestive des glucides, ce qui permet de limiter l'hyperglycémie et la réponse insulinaire postprandiales. Il est indiqué chez les patients diabétiques, en association avec le régime, un autre antidiabétique oral classique (sulfamide ou metformine) ou encore l'insuline. (45)

II.1.2.1.4. Sulfamides hypoglycémiant

Premiers antidiabétiques oraux disponibles. Ils agissent exclusivement en stimulant l'insulinosécrétion prandiale et plus modérément à distance des repas. (46)

Leur pouvoir hypoglycémiant est puissant et démontré. Ils sont neutres sur le plan métabolique. Des formes à longue durée d'action, en mono prise le matin, peuvent faciliter l'observance. Leur association avec tous les autres ADO non insulinosécréteurs est possible. Leur usage est logique en première intention chez des DT2 sans surpoids ni obésité. Stimulant la sécrétion d'insuline, ils sont responsables d'une discrète prise de poids et peuvent constituer un obstacle à l'amaigrissement. Leur effet sur la sécrétion d'insuline s'exerçant quel que soit le niveau glycémique, leur principal risque est l'hypoglycémie, dont la fréquence, la durée et la profondeur doivent être bien connues, surtout chez le diabétique insuffisant rénal ou âgé. (46)

II.1.2.1.5. Glinides

Les glinides (Répaglinide) sont apparentés aux sulfonylurées. À long terme, leurs effets seront probablement très comparables à ceux des sulfonylurées. Le Répaglinide a une durée d'action courte et cause de ce fait peu d'hypoglycémie. Il s'agit, tout comme les sulfonylurées à action courte, d'un bon traitement de seconde intention pour les patients dont le rythme de vie est irrégulier et pour ceux chez qui une hypoglycémie doit absolument être évitée. La durée d'action courte nécessite une prise lors de chaque repas. Si on saute un repas, aucun comprimé ne doit être pris. (47)

II.1.2.1.6. Inhibiteurs de SGLT 2 (sodium/glucose cotransporteur 2)

Les ISGLT2 ont un mécanisme d'action unique en inhibant la réabsorption du glucose au niveau tubulaire rénal. Ainsi, ils améliorent le contrôle de la glycémie, à jeun et postprandiale, en forçant une glycosurie et sans induire d'hypoglycémie. (48)

II.1.2.1.7. Inhibiteurs de l'enzyme dpp-4

Les inhibiteurs de la DPP-4 empêchent la dégradation du GLP-1 endogène, sécrété naturellement par les cellules iléales en réponse au repas, ce qui contribue à augmenter significativement les concentrations plasmatiques du GLP-1. Ils offrent l'avantage de pouvoir être utilisés par voie orale. La stimulation de l'insulinosécrétion dite gluco-dépendante, c'est-à-dire présente en cas d'hyperglycémie et disparaissant en cas d'hypoglycémie, représente un avantage incontestable par rapport aux sulfamides. En effet, cette caractéristique devrait fortement limiter, voire supprimer, le risque hypoglycémique, problème principal rencontré avec les insulinosécrétagogues actuellement utilisés en clinique. (49)

II.1.2.1.8. Analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont de peptides modifiés qui conservent une activité d'agoniste vis-à-vis du récepteur du GLP-1. Il existe actuellement plusieurs molécules disponibles dont Exénatide et Liraglutide. Ils imitent l'action des incrétines, ce sont des hormones secrétées naturellement par l'intestin. En effet, elles sensibilisent la cellule β du pancréas à sécréter l'insuline et freine la sécrétion de glucagon, retarde aussi la vidange gastrique. Malheureusement, il est très rapidement 'redésactivé par la protéase intestinale DPP-4 rendant son utilisation par voie orale impossible, il

est utilisé seulement par voie injectable. Ils n'entraînent pas d'hypoglycémies et favorisent la perte de poids. Ce sont les seuls médicaments antidiabétiques doués de cette propriété. Ces molécules sont indiquées essentiellement chez les diabétiques avec excès pondéral. Les effets secondaires sont représentés principalement par des troubles digestifs et en particulier des nausées. Le coût de ces molécules reste élevé par rapport aux autres antidiabétiques puisque ce sont des molécules récentes. (50)

II.1.2.2. Analogues de l'insuline

Il existe deux types d'analogues ceux d'action ultra rapide et ceux d'action lente.

On peut aussi trouver des mélanges ou « mix » dans lesquels les deux types d'analogues sont présents dans des proportions fixes. (51) ; (52)

II.1.2.2.1. Analogues de l'insuline d'action ultra rapide :

II.1.2.2.1.1. Insuline Lispro

Cette insuline est obtenue en inversant les deux acides aminés en position B28 et B29 du peptide B, Elle permet un délai d'action de 15 min, une concentration maximale au bout de 30 à 60 min et une durée d'action de 2 à 5 heures. (51) ; (52)

II.1.2.2.1.2. Insuline Aspart

Est obtenue par une substitution de la proline en B28 par une aspartate. Elle possède donc les mêmes caractéristiques que la Lispro mais ne présente pas d'affinité pour les récepteurs de l'IGF-1. Ces récepteurs sont responsables du potentiel mitogène et donc toxiques des cellules β . (51)

II.1.2.2.1.3. Insuline Glulisine

Est obtenue par substitution de l'asparagine en B3 par une lysine et en B29 par une lysine par un glutamate. Elle possède les mêmes propriétés que l'insuline Aspart, associée à un effet cytoprotecteur des cellules β en agissant préférentiellement sur la voie de signalisation d l'IRS-2 (insuline receptor substrate 2), voie protégeant les cellules de l'apoptose. (51) ; (53)

II.1.2.2.2. Analogues de l'insuline d'action lente

II.1.2.2.2.1. Insuline Glargine

Cette insuline diffère de l'insuline endogène par la substitution de l'asparagine en A21 par une glycine et par l'ajout en B30 de deux molécules d'arginine. Ces modifications sont effectuées dans le but d'augmenter le point isoélectrique et rendre l'insuline soluble et stable en milieu acide.

Le délai d'action est de 2 à 4 heures et la durée d'action se situe entre de 22 à 24 heures. Il suffit d'une seule injection quotidienne à n'importe quelle heure, mais toujours à heure fixe. (53)

II.1.2.2.2.2. Insuline Detemir

Cet analogue d'action lente est synthétisé en supprimant l'acide aminé terminal (la thréonine en B30) et par l'ajout d'un acide gras en B29 (l'acide myristique). Cette acylation apporte à la molécule d'insuline une affinité pour l'albumine qu'elle soit sous-cutanée ou plasmatique. L'insuline se dissocie alors lentement de l'albumine, ce qui explique son profil de libération. (52)

Le profil cinétique est donc basal avec un délai d'action de 2 heures, un pic plasmatique à la 6ème heure et une durée d'activité de 22 heures environ. (53)

Cet analogue s'obtient par délétion de la thréonine en B30 et addition d'une chaîne d'acide gras à 16 carbones le hexadecandioyl. Ce qui conduit à la formation de multi hexamères qui se dissocient lentement en monomère d'insuline. (54)

II.1.2.2.2.3. Insuline Degludec

L'insuline Degludec (IDeg) est insuline basale de nouvelle génération à durée d'action ultra longue. Les données montrent que IDeg a une demi-vie de ≥ 25 h et atteint l'état d'équilibre dans les 3 jours suivant l'administration. Le profil pharmacodynamique d'IDeg est plat et stable, démontré par une distribution uniforme de l'effet hypoglycémiant sur les quatre intervalles de 6 heures sur une période de 24 heures. (55)

Ici la durée d'action est de l'ordre de 40 heures avec une demi-vie de 25,4 heures contre 12,5 pour l'insuline Glargine. L'insuline Degludec permet ainsi un contrôle glycémique semblable à celui de l'insuline Glargine mais avec une réduction de 18% des hypoglycémies. (56)

II.1.2.2.3. Mélanges d'analogues de l'insuline

L'existence d'analogues rapides et lents de l'insuline a conduit à la création d'insulines pré mélangées ou « mix ». Ces spécialités sont donc composées d'une insuline rapide et d'une insuline d'action lente dans des proportions déterminées. Le pourcentage d'insuline rapide varie entre 25% et 75% selon les spécialités. Ces mélanges proposent une cinétique proche du profil physiologique de l'insuline. (57)

II.1.2.3. Effets indésirables de l'insuline

L'effet indésirable majeur de l'insuline est l'hypoglycémie notamment en début de traitement quand le patient ne sait pas encore bien adapter ses injections d'insuline. Ces hypoglycémies sont principalement causées dans deux situations :

- Soit il s'agit d'une erreur de médication : posologie, voie d'administration ou encore type d'insuline injectée.
- Soit d'un changement des habitudes de vie : repas sauté, exercice physique non habituel ou encore l'alcool qui présente des propriétés lipodystrophiantes. (53) ; (58)

II.1.2.4. Interactions médicamenteuses et insuline

L'insuline est une hormone endogène, elle ne présente donc pas beaucoup d'interactions médicamenteuses sauf avec les médicaments hypoglycémiantes ou hyperglycémiantes. On peut citer comme médicaments hyperglycémiantes les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes, la Levothyroxine et les β -2 sympathomimétiques (salbutamol, formotérol...). Pour les médicaments hypoglycémiantes, il s'agit évidemment des hypoglycémiantes oraux, les sulfamides antibactériens, des salicylés, des β bloquants, des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (Captopril et Enalapril...) ou encore de l'éthanol. (53) ; (54) ; (58)

II.2. But de cette prise en charge

Le but est d'atteindre l'objectif glycémique cible déterminer :

- Cas général :
 - ✓ $HbA1c \leq 7\%$: patient diabétique de type 2, récemment diagnostiqué sans antécédent cardiovasculaire et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans.
- Patient âgé :

- ✓ “vigoureux”, en bon état de santé, HbA1c \leq 7 %.
- ✓ “fragile”, à l’état de santé intermédiaire, HbA1c \leq 8 %.
- “malade”, en mauvais état de santé, HbA1c $<$ 9 %
- Patient avec un antécédent de complication macro vasculaire :
 - ✓ Non évoluée, HbA1c \leq 7 %.
 - ✓ Évoluée, HbA1c \leq 8 %.
- Patient insuffisant rénal :
 - ✓ Chronique modéré (débit de filtration glomérulaire [DFG en ml/min/1,73 m²] entre 30 et 59), HbA1c \leq 7 %.
 - ✓ Chronique sévère (DFG entre 15 et 29) ou terminal (DFG $<$ 15), HbA1c \leq 8 %. (59)

II.3. Stratégies thérapeutiques du diabète type 2 (34)

II.3.1. Thérapie initiale

Le traitement de première ligne dépend des comorbidités, des facteurs de traitement centrés sur le patient et des besoins de prise en charge, mais inclura généralement la metformine et une modification complète du mode de vie. Pour de nombreux patients, il s'agira d'une monothérapie par la metformine associée à des modifications du mode de vie. Des agents supplémentaires et/ou alternatifs peuvent être envisagés dans des circonstances particulières, comme chez les personnes présentant un risque établi ou accru de complications cardiovasculaires ou rénales. (60)

II.3.2. Thérapie combinée

Le diabète de type 2 étant une maladie évolutive chez de nombreux patients, le maintien des objectifs glycémiques avec la monothérapie n'est souvent possible que pendant quelques années, après quoi une thérapie combinée est nécessaire. Les recommandations traditionnelles ont été d'ajouter progressivement des médicaments à la metformine pour maintenir l'HbA1c à la cible. L'avantage est de fournir une évaluation claire des effets positifs des nouveaux médicaments et de réduire les effets secondaires et les dépenses potentiels. Cependant, il existe des données pour soutenir la thérapie combinée initiale pour atteindre plus rapidement les objectifs glycémiques, et la thérapie combinée ultérieure pour une plus longue durabilité de l'effet glycémique. (60)

Les recommandations d'intensification du traitement pour les patients qui n'atteignent pas les objectifs de traitement ne doivent pas être retardées. La prise de décision partagée est importante

dans les discussions concernant l'intensification du traitement. Le choix des médicaments ajoutés au traitement initial est basé sur les caractéristiques cliniques du patient et ses préférences.

Les caractéristiques cliniques importantes comprennent la présence du risque de maladie cardiovasculaire établie , d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique, d'autres comorbidités et le risque d'effets indésirables spécifiques aux médicaments, ainsi que l'innocuité, la tolérabilité et le coût. (60)

CHAPITRE III : INCRETINES ET MEDICAMENTS A EFFET INCRETINE

III.1. Incrétines et effet incrétine

La notion d'incrétine est apparue au début du vingtième siècle : En 1902 Bayliss et Starling ont découvert la sécrétine. Ainsi, le concept d'incrétine, l'idée que l'intestin régule les niveaux de glucose via des effets sur le pancréas endocrine. En 1929 La Barre, va introduire pour la première fois le terme d'incrétine : « hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline ». (61)

En 1971, Brown et Dryburgh avaient séquencé un nouveau peptide, le polypeptide inhibiteur gastrique, le GIP, mais en 1973 Dupre et Brown ont identifié l'effet insulinothrompe du GIP, a été renommé « polypeptide insulinothrompe dépendant du glucose », en conservant leur acronyme, GIP. Le GLP-1 100 fois plus puissant fournit un stimulus très puissant et dans des expériences de mimétisme clairement qualifiées de nouvelle incrétine. (61)

Les incrétines sont des hormones intestinales responsables de l'effet incrétine; qui est l'amplification de la sécrétion d'insuline lorsque les aliments sont absorbés par voie orale ; plutôt que par voie intraveineuse. (62) ; (61)

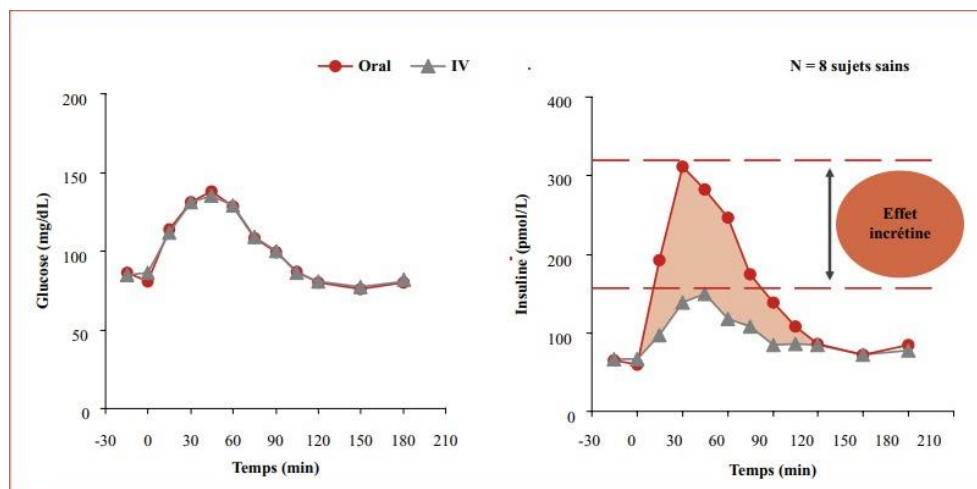


Figure 2 : comparaison entre l'effet incrétine après un apport du glucose par voie orale et par voie intraveineuse (63)

III.1.1. Différentes incrétines

L'augmentation de la sécrétion d'insuline postprandiale est causée par des hormones incrétines libérées par l'intestin en réponse à l'apport oral de glucose, comme le GIP et le GLP-1. Le GIP est un peptide de 42 acides aminés, dérivé du traitement post-traductionnel d'un précurseur de 153 acides aminés codé par le gène *gip*. Il est connu pour être produit dans les cellules intestinales K. Le GIP peut être trouvé en petites concentrations pendant le jeûne. Cependant, après un repas, les concentrations de GIP peuvent augmenter 10 fois. La DPP-4 dégrade le GIP en clivant les 2 premiers acides aminés (tyrosine et alanine) à l'extrémité N. Cela transforme le GIP actif (1-42) en GIP inactif (3-42) avec peu ou pas d'effet insulinothéropique. Après un repas, environ 55 % du GIP total est sous forme active, les reins constituant le principal site d'élimination. Par conséquent, la demi-vie du GIP actif est de 5 à 7 minutes. **(62) ; (63) ; (64) ; (65)**

Dans les années 80, la seconde incrétine glucagon like peptide 1 (GLP-1) a été découverte. Le GLP-1 est un peptide de 30 acides aminés, synthétisé et sécrété par les cellules L entéro-endocrines. Il existe sous plusieurs formes différentes : GLP-1 (1-37), ou 1-36 amide ; et deux formes tronquées, GLP-1 (7-36) ou GLP-1 amidé, et GLP-1 (7-37), ou GLP-1 étendu. GLP-1 (7-36) et GLP-1 (7-37) ont un potentiel comparable pour stimuler la sécrétion d'insuline et de peptide C. Chez l'homme, la majorité du GLP-1 circulant est sous une des deux formes tronquées ; environ 80 % du GLP-1 (7-36) et 20 % du GLP-1 (7-37). Au cours d'un état postprandial, une augmentation de 2 à 3 fois des concentrations de GLP-1 peut être observée en quelques minutes. Le temps postprandial pour atteindre le pic de concentration de GLP-1 dépend du contenu du repas. Une fois en circulation, le GLP-1 se déplace et se lie au récepteur GLP-1 (GLP-1R) sur les cellules β pancréatiques, où il exerce leurs effets. La demi-vie du GLP-1 a été estimée à environ 1 à 3 minutes. **(62) ; (63) ; (64) ; (65)**

III.1.2. Récepteur de peptide insulinothéropique dépendant du glucose

La présence de GIPR a été démontrée pour la première fois dans un insulinome de hamster transplantable. Puis des GIPR de hamster et humains ont été clonés. Le gène *gipr* humain comprend 14 exons qui s'étendent sur environ 14 kb et est localisé sur le chromosome 19, bande q13.3. Le gène *gipr* est exprimé à la fois dans les cellules α et β des îlots pancréatiques, du tractus gastro-intestinal, du tissu adipeux, du cortex surrénalien, hypophyse, cœur, testicule, endothélium des

principaux vaisseaux sanguins, os, trachée, rate, thymus, poumon, rein, thyroïde et plusieurs régions du cerveau. Le GIPR est une glycoprotéine appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G de classe II. Il comprend un domaine extracellulaire N-terminal; un domaine transmembranaire central; et un domaine cytoplasmique C-terminal qui médié la signalisation intracellulaire. Le GIP (1–42) et plusieurs fragments de GIP, tronqués aux extrémités N et C, se lient au GIPR avec une haute affinité, mais aucun des peptides apparentés de la famille du glucagon ne le fait. (64)

III.1.3. Récepteur du Glucagon-like peptide-1

Le GLP-1R appartient à la même classe de récepteurs que le GIPR comprend 463 acides aminés. Le gène *glp-1r* a été cloné pour la première fois à partir d'une banque d'ADNc d'îlots pancréatiques de rat en 1992, et le récepteur humain hautement homologue a ensuite été cloné à partir d'un insulinome pancréatique humain et une lignée cellulaire de tumeur intestinale. Le gène *glp-1r* humain est situé sur le chromosome 6p21.1. Le GLP-1R de l'homme a une longueur de 463 acides aminés. Le GLP-1R est exprimé dans divers tissus : canaux pancréatiques, de nombreux types de cellules dans les îlots pancréatiques, cellules C de la thyroïde, reins, poumons, cœur, voie gastro-intestinale, peau, hypophyse et plusieurs régions, du système nerveux périphérique et central, y compris l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex. Dans le cerveau, les GLP-1R activés sont impliqués dans la régulation de la satiété et de l'apport alimentaire, de la mémoire et de l'apprentissage et, comme le GIP, dans le renouvellement cellulaire de l'hippocampe. Comme les autres GIPR de sa superfamille, le GLP-1R comprend une région extracellulaire N-terminale importante pour la reconnaissance et la liaison du GLP-1, sept domaines transmembranaires en hélice α , et une région cytoplasmique C-terminale. (64)

III.1.4. Enzyme de dégradation des incrétines la dipeptidyl peptidase

La dipeptidyl peptidase-4 ou la DPP-4, est une sérine protéase, enzyme transmembranaire ubiquitaire présente dans le plasma, et exprimée dans de nombreux tissus, à la surface des cellules épithéliales, endothéliales et du système immunitaire, notamment du foie, l'intestin, le placenta, les poumons et les reins. La DPP-4 est une enzyme critique qui régule une grande variété de processus physiologiques, y compris l'alimentation, la digestion, la fonction immunitaire, la perception de la douleur, la croissance, l'infection et bien d'autres. Le gène humain DPP-4 est situé sur le chromosome 2 et se compose de 26 exons couvrant 70 kb. (66) ; (67) ; (68)

III.1.5. Physiologie et rôle des incrétines

III.1.5.1. Synthèse et sécrétion des hormones incrétines

Le GIP est formé à partir d'une hormone précurseur, le proGIP, qui est un précurseur de 153 acides aminés, codé par un cadre de lecture ouvert de 459 pb et dont le gène est localisé sur le chromosome 17q. Il est composé de six exons, et la majorité des séquences codant pour GIP se trouvent dans l'exon 3. Cette séquence comprend un peptide N-terminal de 51 acides aminés contenant un peptide signal avec un site de clivage au niveau de la glycine et un peptide C-terminal de 60 acides aminés flanquant l'hormone GIP de 42 acides aminés, qui semble actuellement être la seule hormone biologiquement active. Le GIP est clivée par l'enzyme prohormone convertase 1/3, et libéré en réponse à l'ingestion de nutriments. Le GLP1 est un produit de la pro-hormone proglucagon, qui est exprimée dans le pancréas, l'intestin et le tronc cérébral. Phylogénétiquement, les cellules L de l'intestin sont apparentées aux cellules alfa du pancréas. Les deux cellules expriment le gène du glucagon, qui donne naissance au proglucagon, le produit primaire de la traduction, mais la prohormone commune est traitée différemment sur les différents tissus. Dans les cellules, le proglucagon est clivé par l'enzyme pro-hormone convertase 2. Les produits sont : un fragment N terminal; glucagon ; et le fragment dit majeur du proglucagon (MPF), qui contient deux séquences supplémentaires de type glucagon 'GLP1 et 2'. Ils ressemblent au glucagon en raison d'une homologie de séquence d'environ 50%, mais dans le pancréas, ils restent assemblés dans le fragment majeur du proglucagon, qui est probablement biologiquement inactif. Dans l'intestin, le proglucagon est clivé par une autre enzyme de transformation, la pro-hormone convertase 1/3. Les deux séquences de type glucagon sont clivées du fragment majeur de proglucagon et sont libérées dans la circulation. (62) ; (64)

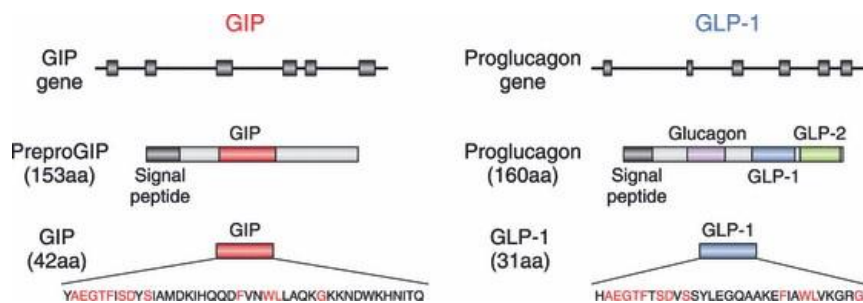


Figure 3: synthèse des hormones incrétines (69)

III.1.5.2. Dégradation des hormones incrétines

La dégradation du GLP-1 par le système DPP-4 : Dès que le peptide pénètre dans les vaisseaux sanguins, il est dégradé par la DPP-4. De cette façon, seulement environ un tiers à un quart de ce qui a été libéré par les cellules L laisse l'intestin intact. Le GLP-1 atteint alors le foie mais un autre système DPP-4 est prêt à dégrader environ la moitié de ce qui atteint le foie ; il ne reste qu'environ 12% pour atteindre la circulation systémique et, ici, la DPP-4 circulante peut détruire le reste. En fait, il a été récemment démontré dans un modèle animal que seulement environ 8% du GLP1 nouvellement libéré peut atteindre ses cibles périphériques avec la circulation artérielle. (62) ; (64)

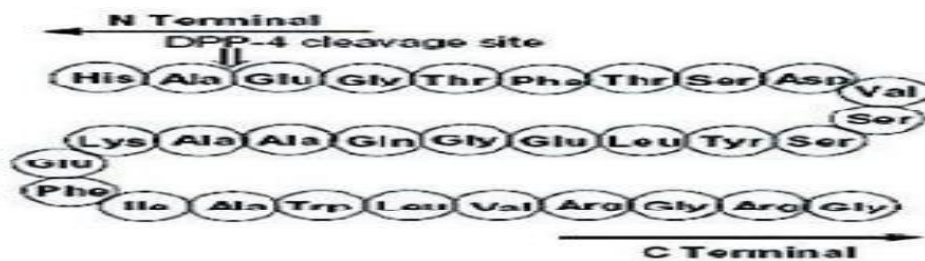


Figure 4: la structure du glucagon like peptide-1 et son site de dégradation. (70)

III.1.5.3. Mécanisme d'action des incrétines

Les incrétines agissent en se liant à leurs récepteurs spécifiques à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. La stimulation des GLP-1R ou GIP-R active l'adénylate cyclase, induit la production d'AMPC et les voies en aval, et se termine par diverses actions biologiques. (71)

III.1.5.4. Effets physiologiques

III.1.5.4.1. Effets sur le pancréas

III.1.5.4.1.1. Effets sur la sécrétion de l'insuline

Les agonistes du GIP et du GLP-1R ont des actions pléiotropes au niveau pancréatique. Ils favorisent la transcription du gène de l'insuline et sa biosynthèse et stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante. Étant donné que la stimulation de la synthèse de (pro)insuline se produit au niveau de la traduction, la capacité de sécrétion des cellules β et les réserves d'insuline sont maintenues. L'effet insulinothrique de ces hormones GIP et GLP-1 n'est observé qu'en présence de concentrations de glucose égales ou supérieures à la normo glycémie. Leurs effets sont complètement abolis pour des glycémies < 50 mg/dl. (71) ; (72)

III.1.5.4.1.2. Effets sur la sécrétion du glucagon

Le GLP-1 module également la fonction des cellules α , car il inhibe la sécrétion de glucagon de manière dépendante du glucose. La capacité à libérer du glucagon lorsque la glycémie est basse est préservée ; par conséquent, les mécanismes de contre-régulation normaux ne sont pas affectés, même à des concentrations élevées de GLP-1. Certaines données suggèrent que le GLP-1 participe au réglage fin de l'homéostasie du glucose également en stimulant la sécrétion de somatostatine par les cellules δ , qui inhibent la libération de glucagon et d'insuline. (73) ; (71)

III.1.5.4.1.3. Effets protecteurs sur les cellules pancréatiques

Il a également été démontré que l'activation du GLP-1R stimule la différenciation de cellule précurseur des îlots en cellules productrices d'insuline et favorise la prolifération et la néo-genèse des cellules β , tout en améliorant la résistance à l'apoptose. Le GLP-1 favorise également la formation de cellules fonctionnelles à partir de cellules pancréatiques précurseurs indifférenciées in vitro et in vivo. Cet effet pourrait avoir un effet régulateur à long terme en participant au maintien d'une masse beta fonctionnelle. (63) ; (71)

III.1.5.4.2. Effets extra-pancréatiques :

III.1.5.4.2.1. Effets sur le système digestif : GLP-1 a la capacité de ralentir la vidange gastrique, et donc la diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal.

Les agonistes des hormones incrétines GLP-1 et GLP-1R exercent des actions inhibitrices sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée par les repas de manière dose-dépendante. (71)

III.1.5.4.2.2. Effets sur le Système nerveux central et périphérique : Les données expérimentales et cliniques démontrent que les incrétines régulent le comportement alimentaire en améliorant la satiété/en supprimant l'appétit et en inhibant l'apport calorique, ce qui entraîne une perte de poids. Ils pourraient également avoir des actions anti-apoptotiques, prolifératives et neuro-protectrices des systèmes nerveux périphérique et central ; réduire les déficits neuro-fonctionnels; et améliorer l'apprentissage et la mémoire. (71)

III.1.5.4.2.3. Effets sur le Système cardiovasculaire : Les données provenant principalement d'études animales indiquent que les agonistes du GLP-1R/les inhibiteurs de la DPP-4 ont des effets cardio-protecteurs. Le GLP-1 atténue l'étourdissement du myocarde, réduit la taille de l'infarctus et améliore le mouvement de la paroi régionale au site de l'infarctus et l'absorption myocardique

du glucose ; la fonction ventriculaire gauche et le débit cardiaque, ainsi que la résistance vasculaire systémique, sont améliorés. Des effets protecteurs contre les lésions d'ischémie-reperfusion du myocarde. De plus, le GLP-1 améliore la fonction endothéliale et atténue les lésions athérosclérotiques en réduisant l'accumulation de monocytes/macrophages dans la paroi artérielle. Les effets antihypertenseurs et cardiaques/rénoprotecteurs (réduction de l'albuminurie, de la protéinurie et des lésions glomérulaires) pourraient être dus à une augmentation de l'excrétion urinaire d'eau et de sodium et à une réduction de l'hyper-filtration glomérulaire. (71)

III.1.5.4.2.4. Effets sur le métabolisme lipidique : Les effets des thérapies à base de GLP-1 sur le métabolisme des lipides sont soit neutres soit légèrement bénéfiques, avec une diminution minimale du cholestérol LDL et des triglycérides à jeun et une légère augmentation du cholestérol HDL. (71)

III.1.5.4.2.5. Effets sur les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle et tissu adipeux): Il existe une interaction métabolique étroite entre le foie et l'intestin, médiée en partie par la veine porte, et les incrétines semblent jouer un rôle en influençant le métabolisme hépatique. Dans les modèles animaux, le GLP-1 inhibe la production de glucose hépatique (associée à une expression réduite des enzymes hépatiques impliquées dans la gluconéogenèse et la glycogénolyse) et augmente l'incorporation de glucose dans le glycogène. De plus, le GLP-1 améliore la sensibilité hépatique à l'insuline en restaurant la signalisation de l'insuline. Des études in vitro ont démontré que les hépatocytes humains expriment le GLP-1R et que les agonistes du GLP-1R activent les voies en aval du substrat 2 du récepteur de l'insuline et diminuent la teneur en triglycérides des hépatocytes stéatosiques. (71)

III.1.5.4.2.6. Effets sur Les cellules osseuses : Il a été rapporté que le GIP inhibe l'apoptose des ostéoblastes et des cellules souches de la moelle osseuse. D'autre part, le GIP a diminué l'activité des ostéoclastes in vitro de manière dose-dépendante. Il a également été démontré que la perfusion de GIP inhibe la résorption osseuse chez l'homme. (66)

III.1.5.5. Rôle des incrétines

Les actions les plus importantes du GIP et GLP-1 :

1) stimulation de l'insulino-sécrétion proportionnellement à la glycémie normale, avec absence de stimulation en cas d'hypoglycémie ;

- 2) ralentissement de la vidange gastrique.
- 3) diminution de l'appétit par une action hypothalamique.
- 4) réduction de la sécrétion et des concentrations circulantes de glucagon.
- 5) effet trophique sur les cellules B, en potentialisant leur prolifération et en diminuant leur apoptose.

Au vu des effets susmentionnés, le GLP-1 exerce son action anti-hyperglycémiant surtout dans la phase postprandiale. (62) ; (72)

III.2. Altération de l'effet incrétine dans le diabète de type 2

Le taux circulant de GLP1 diminue de façon significative chez les diabétiques de DT2 ; qui jouerait pour 70 % dans la réduction insulinosécrétoire qui caractérise le DT2. Ce trouble est constaté précocement et il est même présent dès le stade de l'intolérance au glucose. Mais, l'activité insulino-trope du GLP1 est conservée chez les DT2. Bien qu'il soit peu probable qu'une carence en GLP-1 contribue à une altération de l'action de l'insuline dans le DT2, de faibles niveaux de GLP-1 sont un facteur de risque potentiel dans le développement De cette maladie. La prise de poids peut également entraîner une dérégulation du système GLP-1 et contribuer au maintien d'un dysfonctionnement métabolique. De plus, les patients diabétiques de type 2 (non insulino-dépendants) présentent un effet incrétine réduit. Ainsi, mieux définir les facteurs qui régulent la production et la libération de GLP-1, les conditions physiologiques associées à la montée et à la chute des niveaux de GLP-1, peut faire progresser notre compréhension de la physiologie du GLP-1 dans les maladies métaboliques. (74) ; (75).

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des hormones incrétines chez les personnes normales et diabétiques.

Tableau 1: les caractéristiques du GLP-1 et GIP (63)

Action physiologiques	GIP	GLP-1
Sécrétion d'insuline	Stimulée	Stimulée
Sécrétion du glucagon	-	Inhiber
Prise alimentaire	-	Réduite
Vidange gastrique	-	Ralentie
Synthèse de l'insuline	-	Stimulée
Prolifération des cellules beta	Favorisée	Favorisée
DIABETE DE TYPE 2		
Sécrétion	Normale	réduite
Activité	Altérée	préservée

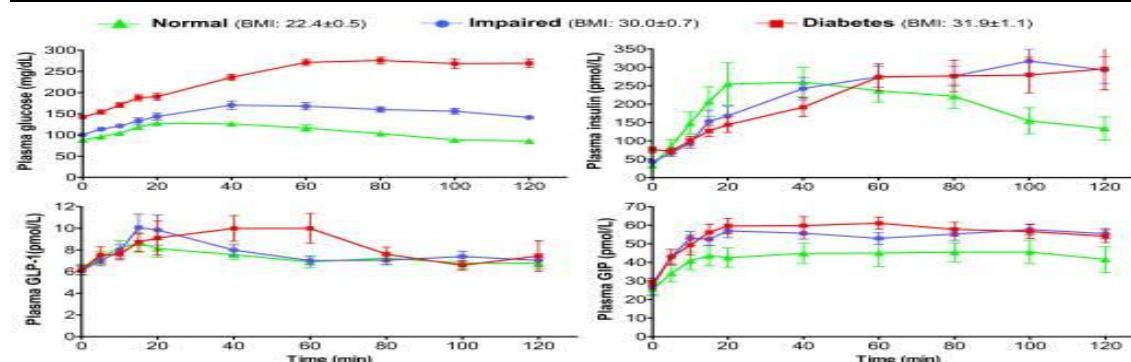


Figure 5: la sécrétion de l'insuline après un apport du glucose et l'effet incrétine chez les personnes diabétiques et non diabétiques (64)

III.3. Médicament antidiabétique du système incrétine

L'utilisation clinique des incrétines dans leurs formes natives a été entravée par le fait qu'elles ont une demi-vie courte en raison d'une dégradation rapide par la DPP-4. Ainsi, les nouveaux agents thérapeutiques qui ont été développés pour exploiter le potentiel biologique des incrétines utilisent essentiellement deux approches différentes : l'une utilise des agonistes du GLP-1R (peptides synthétiques/chimiquement modifiés résistants à la dégradation) qui se lient aux GLP-1R et imitent l'actions de GLP-1 naturel (mimétiques des incrétines) et l'autre inhibe la DPP-4 et prolonge ainsi

l'activité des hormones incrétines endogènes en diminuant leur dégradation (amplificateurs des incrétines). (71)

III.3.1. Incrétinomimétiques

Les GLP-1RA ont récemment été commercialisés en tant que traitement de DT2. La durée d'action du GLP-1RA varie, le lixisénatide et l'exénatide étant les principaux GLP-1RA à courte durée d'action, et le dulaglutide, l'albiglutide, le liraglutide et l'exénatide à libération prolongée comme principaux GLP-1RA à longue durée d'action. (65)

III.3.1.1. Propriétés communes

III.3.1.1.1. Mécanisme d'action

Les GLP-1RA se lient et activent les récepteurs du GLP-1, entraînant une augmentation de formation de l'AMPC, et exerçant leurs effets pharmacologiques, qui sont l'augmentation de la sécrétion de l'insuline de façon gluco-dépendante, l'inhibition de la sécrétion du glucagon, le ralentissement de la vidange gastrique, la réduction des facteurs de risque cardiovasculaire, et la diminution du poids corporel accompagné d'une suppression de l'apport alimentaire. (76)

III.3.1.1.2. Effets indésirables et contre-indication

Les GLP-1AR ont des effets secondaires :

- Diminution de l'appétit ; asthénie ; constipation ; diarrhée ; vertiges ; inconfort gastro-intestinal ; une douleur d'injection ; réactions cutanées au site d'injection avec ou sans nodules sous-cutanés, et une fuite au site d'injection et la déformation du tissu surtout à des volumes élevés.
- Immunogénicité et hyper sensibilité
- Nausées et vomissements ; des rares alopecies ; somnolence ; insuffisance rénale ; altération du goût ; angioedème ; tumeur de cellule C de la thyroïde.
- Très rare pancréatite aigüe sévère parfois mortelle, y compris une pancréatite hémorragique ou nécrosante, qui nécessite l'interruption du traitement en cas de diagnostic. (77) ; (15)

Les GLP-1AR sont contre indiqué chez les patient présentant un diabète de type 1, ou une acidocétose diabétique.

Ils sont contre indiqué chez les patients présentant des maladies inflammatoires de l'intestin, ou une insuffisance cardiaque congestive sévère à cause de manque d'expérience thérapeutique. (76) ; (15)

III.3.1.1.3. Interactions médicamenteuses

L'effet de GLP-1AR sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale : il y a un allongement du Tmax d'environ 2 h pour la digoxine et linopril ; une diminution de Cmax et augmentation du tmax pour le paracétamol; et une diminution de la Cmax de l'éthinylestradiol et le lévonorgestrel. Les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend des seuils de concentration doivent être pris au moins une heure avant l'injection de l'exénatide et aucun ajustement de posologie n'est nécessaire. (76)

L'utilisation des GLP-1AR avec la warfarine pourrait augmenter l'INR, parfois associée des saignements.

Le risque d'hypoglycémie est augmenté lorsque les GLP-1AR sont utilisés en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiant. L'incidence des hypoglycémies est augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale. (76)

III.3.1.1.4. Surdosage

Les symptômes apparents en cas de surdosage par les GLP-1AR sont des nausées sévères, vomissement et une hypoglycémie sévère. Le traitement en cas de surdosage est un traitement symptomatique, qui doit être initié en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient. (76)

III.3.1.2. Incrétinomimétiques administrés sous forme injectable

III.3.1.2.1. Exénatide

L'exénatide, également connu sous le nom d'exendine-4, a été le premier agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1), composé de 39 acides aminés. L'exénatide conserve une homologie de 53% dans les 30 premiers résidus amino avec le GLP-1 humain endogène, tout en ayant plusieurs ajouts et substitutions d'acides aminés qui entraînent une augmentation de sa demi-vie sérique et de sa puissance. Contrairement au GLP-1, l'exendine-4 a une glycine à la deuxième position d'acide aminé à l'extrémité N-terminale, qui protège le peptide de la dégradation et de

l'inactivation médiées par DPP-4. De plus, l'exendine-4 diffère du GLP-1 de mammifère par une série d'acides aminés dans les domaines central et C-terminal qui incluent Leu10, Lys12, Gln13, Met14, Glu16, Glu17, Tyr19, Arg20, Leu21, Glu24, Lys27, Asn28 et Gly30. L'extrémité C-terminale de l'exendine-4 est allongée par rapport au GLP-1 de 9 acides aminés, ou il possède une cage de tryptophane (Trp) partiellement repliée qui empêche la dégradation par DPP-4. L'exénatide est éliminé par filtration glomérulaire après la dégradation protéolytique. (79) ; (80) ; (20) ; (77) ; (76)

III.3.1.2.2. Lixisénatide :

Le lixisénatide est un analogue de l'exénatide dans lequel la proline en position 38 est omise et six résidus séquentiels de lysine sont ajoutés à l'extrémité C-terminale. Le lixisénatide a des propriétés pharmacocinétiques comparables par rapport à l'exénatide. (68)

III.3.1.2.3. Liraglutide:

Le liraglutide a été directement développés à partir du GLP-1 et leur homologie est supérieur à 90 % et approuvé pour le traitement du diabète de type 2 en 2009. Le liraglutide est basé sur la séquence native du GLP-1 (7–37) avec une substitution (conservatrice) de la lysine en position 28 par l'arginine. L'alanine en deuxième position à partir de l'extrémité N-terminale est conservée dans le liraglutide. Cependant, la lysine en position 20 est liée via un espaceur d'acide gamma-glutamique à l'acide palmitique (C16: 0), qui, via la liaison à l'albumine de manière réversible, rend le médicament moins sensible à la protéolyse par la DPP-4. Au total, ces modifications chimiques se manifestent par une meilleure biodisponibilité de 55%. Le liraglutide est fortement lié aux protéines plasmatiques. (68) ; (77) ; (76)

III.3.1.2.4. Sémaglutide :

Le sémaglutide a été commercialisé depuis 2018. Le sémaglutide est essentiellement un analogue du liraglutide. L'alanine sensible à la DPP-4 en deuxième position N-terminale du liraglutide est échangée avec un acide amino-iso-butyrique. De plus, le monoacide gras palmitique (C16: 0) du liraglutide est remplacé par de l'acide dicarboxylique-stéarique (C18: 0), et le lien avec cet acide gras à base de diacide est étendu par rapport à celui du liraglutide avec une répétition d'espaceur synthétique. Ces modifications chimiques prolongent la demi-vie du sémaglutide et augmentent la biodisponibilité absolue jusqu'à 89%. Des injections hebdomadaires de sémaglutide entraînent, de manière dose-dépendante, une perte de poids corporel allant jusqu'à 7 % et une réduction de

l'HbA1c de 1,8 % après 40 semaines de traitement chez les patients atteints de DT2. Chez les patients atteints de diabète de type 2, le sémaglutide réduit également le risque d'événement cardiovasculaire indésirable, avec une diminution des taux de MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), comprenant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral. (68)

III.3.1.2.5. Dulaglutide :

Le dulaglutide est constitué de deux molécules GLP-1 fusionnées à leurs extrémités C-terminales à un fragment Fc humain d'immunoglobuline G4 (IgG4) via un espaceur à base de glycine et de sérine. Dans chacun des deux motifs GLP-1, certains résidus d'exendine-4 sont introduits pour remplacer les résidus GLP-1 natifs. Une glycine en deuxième position N-terminale protège la molécule de l'inactivation de la DPP-4 tandis qu'un acide glutamique en position 16 stabilise la structure secondaire et améliore la puissance. Une substitution de glycine en position 30, avec la glycine native à l'extrémité C-terminale du GLP-1 (7–37), sert de séquence de tête à l'espaceur qui ancre les fragments IgG4 Fc. Ces modifications améliorent la biodisponibilité absolue (47 et 65% selon la dose) et ralentissent la clairance rénale (0.111 et 0.107 l/h). Après 26 semaines de traitement une fois par semaine des patients atteints de DT2, le dulaglutide à 1,5 mg réduit le poids corporel de près de 3 % par rapport au départ et réduit l'HbA1c de 1,4 %. (68) ; (76)

III.3.1.2.6. Albiglutide:

L'albiglutide est un tandem tête-bêche de deux molécules GLP-1 dans lequel l'extrémité C-terminale de la première molécule est fusionnée à l'extrémité N-terminale de la seconde. Chacune des deux molécules GLP-1 a une substitution de glycine au niveau des fragments sensibles à la DPP-4. L'extrémité C-terminale du deuxième GLP-1 est fusionnée de manière covalente à l'albumine humaine, ralentissant ainsi la clairance rénale et augmentant la demi-vie. (68)

Tableau 2: propriétés pharmaceutiques des incrétinomimétiques (68) ; (76) ; (77) ; (71)

Substance	Nom commerciale	dose	Posologie	Demi-vie	Elimination
Exénatide	Byetta®	250 µg/ml 3,08 mg/ml	1 à 2 fois/j	2,1h/2,4h	Par filtration glomérulaire
	Bydureon ®		1 fois/semaine		
Lixisénatide	Adlyxin®		1 fois/j	3 à 4h	
Liraglutide	Victoza®	6 mg/ml	1 fois/j	8-12h	s/f de métabolites
Sémaglutide	Ozempic®,	0,25, 0,5 et 1,0 mg	1 fois/semaine	160h	s/f de métabolites par l'urine et les fèces.
Dulaglutide	Trulicity®	0,75, 1,5 mg	1 fois/semaine	90h	
Albiglutide	Tanzeum®	50 mg	1 fois/semaine	120	

III.3.1.3. Incrétinomimétiques administrés par voie oral :

En 2019, Rybelsus®, le premier GLP-1 RA oral, a été approuvé par la FDA et commercialisé par Novo Nordisk. Rybelsus® est une formulation orale de sémaglutide (comprimés de 3, 7 ou 14 mg) qui s'administre une fois par jour. Il utilise la technologie Eligen® (Emisphere Technologies, Inc) pour améliorer l'absorption du sémaglutide dans l'estomac. La technologie Eligen® utilise un petit dérivé d'acide gras, le N- (8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate de sodium (SNAC), pour prévenir la dégradation du sémaglutide et améliorer sa biodisponibilité orale. Le SNAC permet au sémaglutide d'utiliser le transport trans-cellulaire passif de l'épithélium gastrique et son effet dépend du temps et de la concentration. La biodisponibilité du sémaglutide est estimée à environ 0,4 % à 1 % après administration de Rybelsus®. (77)

III.3.2. Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4 :

Les thérapies actuellement disponibles pour le diabète sucré de type 2 (DT2) présentent diverses limites, notamment l'hyperglycémie postprandiale, un risque accru d'hypoglycémie, la prise de poids, les effets secondaires gastro-intestinaux. En général, les agents disponibles ciblent soit la carence relative en insuline, soit la résistance à l'insuline qui caractérise le DT2 établi. (81)

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) (gliptines) sont une classe relativement nouvelle d'antidiabétiques oraux pour le traitement du diabète de type 2. (81)

L'American Diabète Association (ADA) et l'Européen Association for the Study of Diabète (EASD) ont préconisé l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 comme agent de première ligne dans les cas où la metformine est contre-indiquée ou non tolérée. (81)

III.3.2.1. Propriétés communes

III.3.2.1.1. Indications :

Tous les inhibiteurs de DPP-4 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée en Europe et appartient à la liste 1 des substances vénéneuses. Chez les patients diabétiques adultes de type 2 ; les inhibiteurs de DPP-4 sont indiqués pour améliorer le contrôle de la glycémie soit en monothérapie ou en bi ou des fois trithérapie. (82)

III.3.2.1.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de DPP-4 :

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) empêchent la dégradation des hormones incrétines telles que le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le polypeptide insulino-tropique dépendant du glucose (GIP). (83) ; (84)

Ils augmentent les niveaux des formes actives endogènes du GLP-1 et du GIP et améliorent la sécrétion d'insuline de manière dépendante du glucose. De plus, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. (83) ; (84)

L'enzyme DPP-4 a cinq sites de liaison (sous-sites), à savoir S1, S2, S1', S2' et S2 étendus . Une interaction des inhibiteurs de la DPP-4 avec S1 et S2 est considérée comme l'interaction fondamentale requise pour l'inhibition de la DPP-4. Une interaction supplémentaire avec les sites étendus S1', S2' et S2 peut encore augmenter l'inhibition de la DPP-4. La classification des inhibiteurs de la DPP-4 est basée sur leur sélectivité pour l'enzyme et sont de classe 1, classe 2 et classe 3. Les inhibiteurs de classe 1 (par exemple, la vildagliptine et la saxagliptine) se lient à S1 et S2 et sont considérés comme des inhibiteurs fondamentaux/de base . Les inhibiteurs de classe 2 (alogliptine et linagliptine) se lient à des sites supplémentaires de S1' et S2' et peuvent produire plus d'inhibition de DPP-4 que la classe 1. Les inhibiteurs de classe 3 (sitagliptine et ténégliptine) se lient à un site supplémentaire de S2 extensif et produisent des Inhibition de la DPP-4. La

ténégliptine, un inhibiteur de classe 3, a rapporté une activité cinq fois plus élevée que la Sitagliptine. (85)

III.3.2.1.3. Interactions médicamenteuses :

De manière générale, presque aucune interaction médicamenteuse ou seulement des interactions médicamenteuses mineures n'ont été signalées avec les inhibiteurs de la DPP-4 . (86)

- ✓ La seule exception concerne la Saxagliptine, qui est métabolisée en un métabolite actif par le CYP3A4/5. Donc, l'exposition à la Saxagliptine et à son principal métabolite peut être significativement modifiée lorsque la Saxagliptine est coadministrée avec des inhibiteurs puissants spécifiques (Kétoconazole, Diltiazem) ou des inducteurs (Rifampicine) des isoformes du CYP3A4/5. Dans ce cas, une diminution de la posologie quotidienne de la Saxagliptine peut être recommandée. (86)
- ✓ Il convient toutefois de noter qu'une réduction de la dose de Sulfonylurées est généralement recommandée lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est ajouté, en raison d'une interaction pharmacodynamique (plutôt qu'une interaction pharmacocinétique) entre la Sulfonylurée et l'inhibiteur de la DPP-4, qui peut entraîner un risque accru d'hypoglycémie. (86)

III.3.2.1.4. Contre-indication :

Les inhibiteurs de DPP-4 ne doivent pas être utilisés :

- Pendant la grossesse ; l'allaitement ou en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioœdème.
- Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
- La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
- Chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. (82) ; (55)

III.3.2.1.5. Effets indésirables :

Plusieurs effets indésirables, de fréquence variable, ont été enregistrés avec les différentes gliptines, au cours des essais cliniques et/ou après leur commercialisation. Ils sont récapitulés dans le tableau N°3 : (82)

Tableau 03 : principaux effets indésirables des inhibiteurs de DDP-4

Fréquence	Effets indésirables
Fréquent	<ul style="list-style-type: none">-Infection des voies respiratoire supérieures-Céphalées-Sensations vermineuses-Douleur abdominale-Reflux gastroœsophagien-Infection du tractus urinaire
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none">-Prurits-Hypersensibilité-Constipation
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none">-Alteration de la fonction rénale-Arthralgie Myalgies-Pemphigoïde bulleuse-Œdèmes périphériques-Pancréatite aigue-Dysfonction hépatique

III.3.2.2. Molécules :

Actuellement, huit inhibiteurs de la DPP-4, à savoir l'alogliptine(2013), l'Anagliptine(2012), la Gemigliptine(2012), la Linagliptine(2011), la Saxagliptine(2009), la Sitagliptine(2006), la Ténéligliptine(2012) et la Vildagliptine(2008), sont disponibles .(87)

Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines commercialisés en Algérie selon la nomenclature (2021), sont présentes au nombre de trois : Sitagliptine (2012), Vildagliptine (2014), Alogliptine (2020). Elle existe aussi l'association entre Metformine et Vildagliptine (Vildametfor)(2016).

III.3.2.2.1. Sitagliptine :

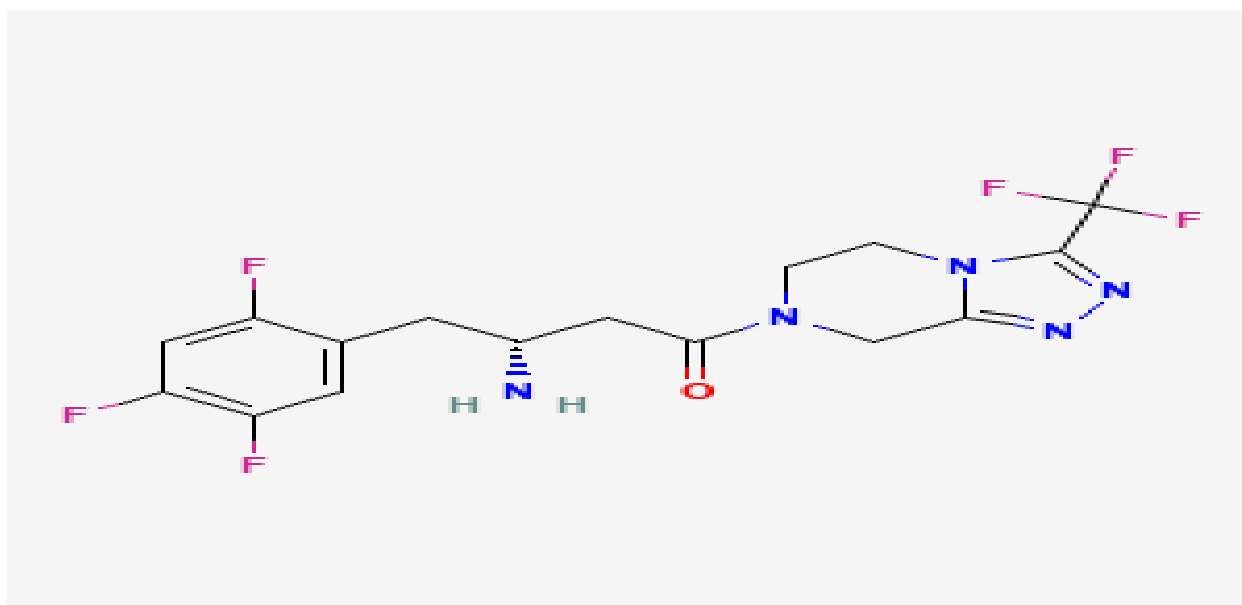


Figure 06 :Structure chimique de la sitagliptine. (103)

Sitagliptine (Januvia®) est le premier inhibiteur spécifique de l'enzyme DPP-4 commercialisé. Il peut être administré avec la metformine, sulfamides, thiazolidinedione quand la monothérapie est insuffisante, la Sitagliptine est rapidement absorbée avec un pic de concentrations plasmatiques (Tmax médian) atteint entre 1 et 4 heures après la dose. (88)

-III.3.2.2.1.1.Posologie et mode d'administration :

- 100 mg de Sitagliptine une fois par jours en cas de monothérapie et en association à la metformine et /ou à un agoniste des récepteurs PPARγ le dosage de ces deux derniers doit être maintenue.

- En cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie.
- En cas d'insuffisance rénale ; la posologie de la Sitagliptine est plus faible.
- Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. (84) ; (85)

III.3.2.2.2. Vildagliptine :

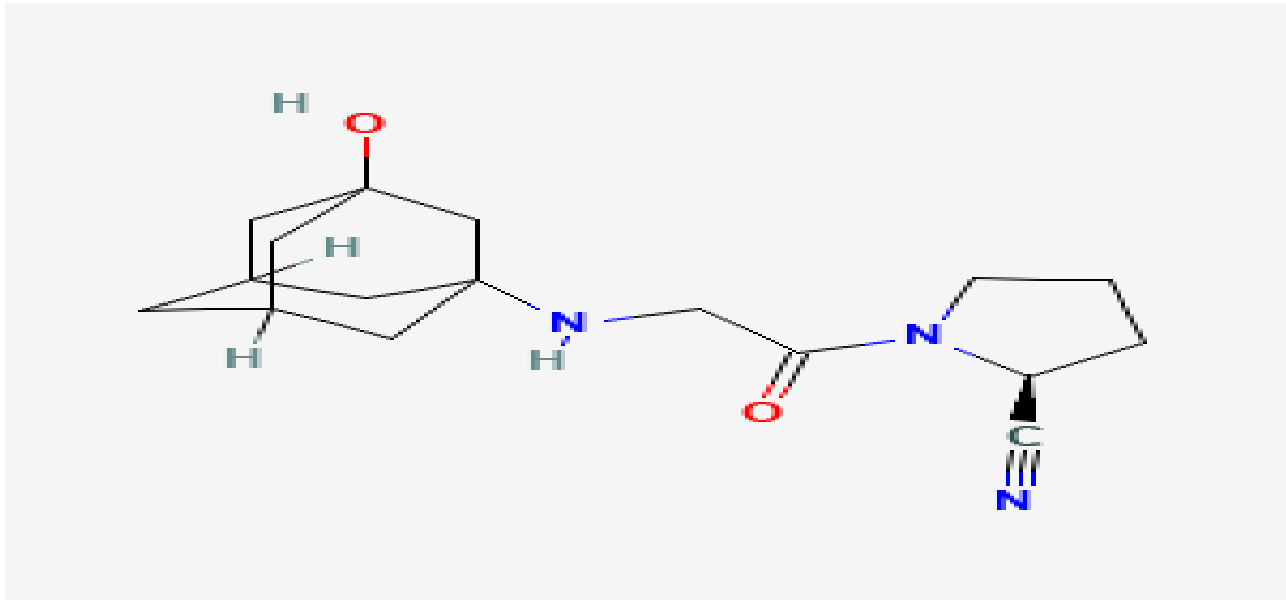


Figure 7 : Structure chimique de la Vildagliptine. (104)

Vildagliptine est un inhibiteur d'enzyme de DPP4 qui joue un rôle très important dans la régulation de la sécrétion d'insuline, il peut être administré avec la metformine, sulfamides, thiazolidinedione quand la monothérapie est insuffisante, la Vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heure. (89)

L'essai VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with Metformin For early treatment of type 2 diabetes) a démontré que la thérapie combinée initiale est supérieure à l'ajout séquentiel de médicaments pour prolonger l'échec primaire et secondaire. (89)

III.3.2.2.2.1. Posologie et mode d'administration:

- La dose quotidienne recommandée de vildagliptine est 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir, en association à un sulfamide la dose recommandée est de 50 mg par jour en une seule prise le matin. (82)

III.3.2.2.3. Saxagliptine :

La Saxagliptine est un composé contenant du nitrile, un puissant inhibiteur de DPP-4, et il inhibe DPP-4 via un processus en deux étapes d'une première inhibition covalente réversible de l'enzyme et d'autre part un équilibre lent entre les formes actives et inactives. (90) ; (91)

L'étude Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI 53) a été construite afin de :

- D'une part, démontrer la sécurité d'emploi de la Saxagliptine pour les événements cardiovasculaires.
- D'autre part, démontrer une éventuelle supériorité par rapport au placebo sur une base de traitement habituel. (90);(91)

Les résultats de cette étude ont été récemment rapportés lors du Congrès de la Société européenne de cardiologie (ESC), puis lors de la réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD). (90);(91)

III.3.2.2.4. Alogliptine :

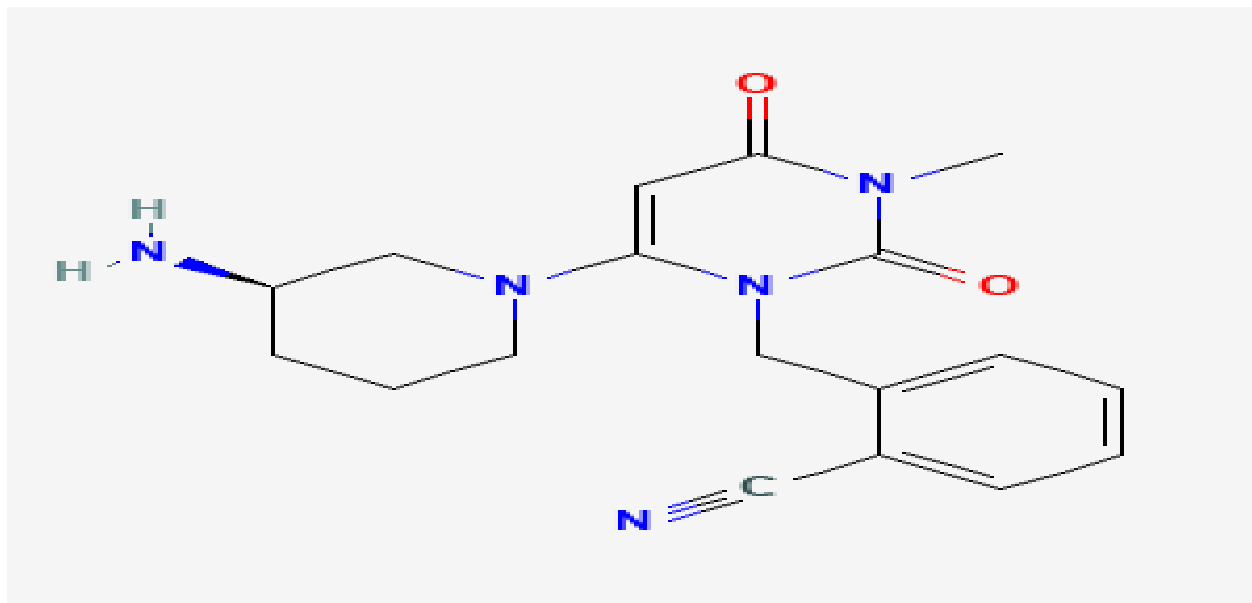


Figure 8: Structure chimique de l'Alogliptine. (105)

Le benzoate d'Alogliptine est un inhibiteur DPP-4 nouvellement développé par Takeda Inc. (Osaka, Japon) qui a été approuvé pour une utilisation clinique dans le traitement du diabète de type 2 au

Japon en avril 2010. L'Alogliptine a également été approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments en janvier 2013 et septembre 2013, respectivement (sous le nom commercial Vipidia ® en Europe) et, en septembre 2014, elle est disponible dans 39 pays . (92)

III.3.2.2.4.1. Posologie et mode d'administration :

- Pour les différents schémas posologiques, l'Alogliptine existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg, Il doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas.
- La dose recommandée d'Alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinedione ou de l'insuline. (84) ; (55)

III.3.2.2.5. Linagliptine :

La Linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 approuvé aux États-Unis et ailleurs pour le traitement du diabète de type 2. La pharmacocinétique de la Linagliptine a été largement étudiée chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration orale d'une dose de 5 mg aux volontaires sains ou aux patients, la Linagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (t_{max} médian) survenant 1,5 heure après l'administration. (89) ; (93)

III.3.2.2.6. Gemigliptine :

La Gemigliptine a une structure chimique différente de celle des autres inhibiteurs de la DPP-4 en raison de la présence d'un dérivé de pyrimidine pipéridine, comme en témoigne la cristallographie aux rayons X. La Gemigliptine est un inhibiteur réversible et compétitif de l'enzyme DPP-4 . Elle agit comme un inhibiteur de la DPP-4 à action prolongée qui inhibe la DPP-4 de manière dose-dépendante. (94)

III.3.2.2.7. Tenagliptine :

La Ténégliptine est un nouvel inhibiteur oral de la DPP-4 développé par Mitsubishi Tanabe Pharma Co. La Ténégliptine, est classée comme peptidomimétique, a une structure unique à cinq

anneaux consécutifs. En raison de cette structure unique, elle agit sur le sous-site étendu S2 de la DPP-4 ; cette interaction améliore sa puissance et sa sélectivité .(95)

III.3.2.2.8. Anagliptine :

L'Anagliptine est un nouvel inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 qui est disponible au Japon depuis 2012. Comme l'Anagliptine n'est généralement pas utilisée dans les pays autres que le Japon, il n'y a qu'un petit nombre de rapports étudiant les effets de l'Anagliptine .La dose habituelle d'anagliptine est de 200 mg par jour et des augmentations de la dose jusqu'à 400 mg par jour ont été approuvées dans les cas où l'effet hypoglycémiant est insuffisant. (96)

III.3.2.3 Avantage des gliptines par rapport les anciens traitements de diabète :

Des comparaisons directes avec d'autres médicaments antidiabétiques chez des patients naïfs de tout traitement ont démontré que les inhibiteurs de la DPP-4 étaient un peu moins puissants pour diminuer le taux d'HbA1c que la metformine (avec l'avantage d'une meilleure tolérance digestive) et aussi puissants que les thiazolidinediones (avec l'avantage d'une neutralité pondérale).(93)

Chez les patients déjà traités par metformine, les gliptines entraînent une baisse des taux d'HbA1c similaire à celle observée avec les sulfamides (mais sans prise de poids, sans hypoglycémie et sans nécessité de titration) ou avec les thiazolidinediones (avec l'avantage de l'absence de prise de poids et d'un meilleur profil de tolérance). Les inhibiteurs de la DPP-4 améliorent aussi le contrôle glycémique par rapport à un placebo chez les patients traités avec un sulfamide ou une thiazolidinedione (ce qui peut être intéressant chez les patients pour lesquels la metformine est non tolérée ou contre-indiquée) ou encore en triple thérapie orale en étant ajoutés à une combinaison metformine-sulfamide ou pioglitazone-sulfamide, avec toujours un bon profil de tolérance.(93)

Plusieurs essais cliniques ont montré une diminution consistante des taux d'HbA1c lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 était ajouté à une insulinothérapie basale, sans accroître le risque d'hypoglycémie.(93)

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont moins efficaces que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en ce qui concerne la diminution des taux d'HbA1c et du poids, mais offrent le bénéfice d'un usage plus facile (prise orale au lieu d'une injection) et d'un coût moins élevé (93)

III.3.2.4. Controverses:

Plusieurs alertes de toxicité des gliptines ont mis à mal leur réputation. Dès 2007, le risque de pancréatite aiguë sous gliptines a été supposé dans plusieurs publications ; De larges études de cohorte ont secondairement présenté des résultats rassurants . Néanmoins, il est recommandé de ne pas poursuivre un traitement par les gliptine chez un patient ayant présenté un épisode de pancréatite aiguë sous traitement. (97);(98);(99);(100),(101)

Les patients diabétiques ayant un risque cardio-vasculaire accru du fait de la pathologie en elle-même et des comorbidités qui l'accompagnent fréquemment, il a été établi la nécessité de démontrer l'innocuité cardio-vasculaire des traitements . Différentes études ont donc été menées(102) :

- l'étude SAVOR-TIMI 53 pour la saxagliptine, l'étude EXAMINE pour l'alogliptine, l'étude TECOS pour la sitagliptine. Dans ces essais, le critère principal de jugement était la survenue d'évènements cardiovasculaires ischémiques coronariens ou cérébro-vasculaires chez les patients sous gliptine ou sous placebo .
- L'étude SAVOR-TIMI 53 a recruté 16492 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire. Ils ont reçu aléatoirement un placebo ou de la saxagliptine, pour un suivi moyen de 2 ans.
- L'étude EXAMINE a porté sur 5380 patients diabétiques de type 2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu récent (entre 15 jours et 3 mois auparavant). Ils ont reçu aléatoirement un placebo ou de l'alogliptine pour un suivi moyen de 18 mois.
- L'étude TECOS a porté sur 14671 patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée, traités soit par sitagliptine soit par placebo pour un suivi moyen de 3 mois.

Ces études n'ont pas mis en évidence de différence significative en ce qui concerne le critère principal de jugement, assurant donc une bonne sécurité cardio-vasculaire de ces gliptines. L'étude SAVOR-TIMI 53 a néanmoins retrouvé plus d'hospitalisations pour décompensation cardiaque chez les patients sous saxagliptine, sans augmentation de la mortalité.(102)

PARTIE PRATIQUE

I.Objectif de l'étude

Les patients atteints du DT2 ont une fonction incrétine altérée, ce qui se traduit par une réponse insulinaire anormalement faible à l'ingestion de nutriments.

Ces dernières années ont vu l'avènement des médicaments à effet incrétine qui sont sensés apporter un nouveau bénéfice thérapeutique, et auraient comme but de répliquer de façon plus précise le profil physiologique des hormones incrétones endogènes.

de vérifier leur place dans la prise en charge du diabète de type 2 en Algérie, chez les médecins prescripteurs, les pharmaciens, et les patients ; nous aurons effectué ce travail qui aura pour objectifs de :

- Evaluer la connaissance des médecins, et des pharmaciens concernant les analogues de la GLP-1 et les gliptines.
- Evaluer le niveau de prescription, et de dispensation.
- Apprécier le rôle des analogues de GLP-1 et les gliptines dans la prise en charge du DT2 en Algérie.

II.Matériel et méthode

Notre travail sera présenté sous forme d'une enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire les incrétones, des pharmaciens, et des patients diabétiques de type 2

II.1. Population cible

Ce sont :

- Des cliniciens habilités à prescrire les médicaments antidiabétiques (médecins diabétologues, endocrinologues et internistes).
- Des pharmaciens et leurs auxiliaires.
- Des patients diabétiques DT2.

II.2. Lieu de l'étude

Nous aurons réalisé ces questionnaires en ligne par le Google formes, et sur papier au niveau des différentes Wilayas

II.3. Période de l'étude

L'enquête s'est déroulée entre le 1^{er} mai et 20 juillet 2022.

II.4. Outils d'investigation

Afin de collecter les données nécessaires à notre travail, nous avons réalisé trois (03) questionnaires :

- Un pour les médecins, contient 15 questions : six (06) questions nécessite une seule réponse, quatre(04) questions multi choix, et cinq(05) questions ouvertes.
- Un pour les pharmaciens et leurs auxiliaires, contient 13 questions : 06 questions un seul choix, 04 questions multi choix, et 03 questions ouvertes.
- Un pour les patients diabétiques DT2, contient 15 questions : une (01) à réponse courte ; 10 nécessite une seule réponse ; et (04) quatre nécessitent plusieurs.

Chaque questionnaire s'articule en deux parties :

Première partie :

Elle nous aura permis de connaître la spécialité du 'médecin ; pharmacien et auxiliaire' ; leur région et leur connaissance ; le sexe et l'âge du patient ; leurs maladies associées au diabète.

Deuxième partie :

Elle aura concerné sur la famille des incrétines (les analogues de GLP-1, et les gliptines), leur niveau de prescription, leur disponibilité, leur niveau de dispensation, leur interaction, ainsi que leur introduction dans la prise en charge du DT2.

Pour conclure, nous avons demandé aux médecins prescripteurs, et des pharmaciens de donner leur avis par rapport à la place des analogues de GLP-1 et les gliptines dans la prise en charge du DT2, et des conseils aux patients traités par ces molécules.

II.5. Récolte des données sur le terrain

235 formulaires (35 pour les médecins ; 100 pour les pharmaciens ; et 100 pour les patients) sont distribués en deux formes (papier, et Platform par Google formes) ; le formulaire papier sera enregistré en suit sur Google formes, puis les résultats finaux sont collectés.

II.2.6. Traitement des données

Les données récoltées par le Google forms sont représenté sous forme d'histogrammes, et de secteur en utilisant le programme (Microsoft Excel). Une analyse est effectuée, puis une discussion et une interprétation des résultats pour chaque question.

III. Analyse et interprétation des données

III.1. Enquête auprès des cliniciens habilité à prescrire les antidiabétiques

III.1.1-Question 01 : Etes -vous ?

Tableau 01' : répartition des médecins selon leurs spécialité.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Médecin endocrinologue	20	57.10%
Médecin interniste	15	42.90%
Totale	35	100%

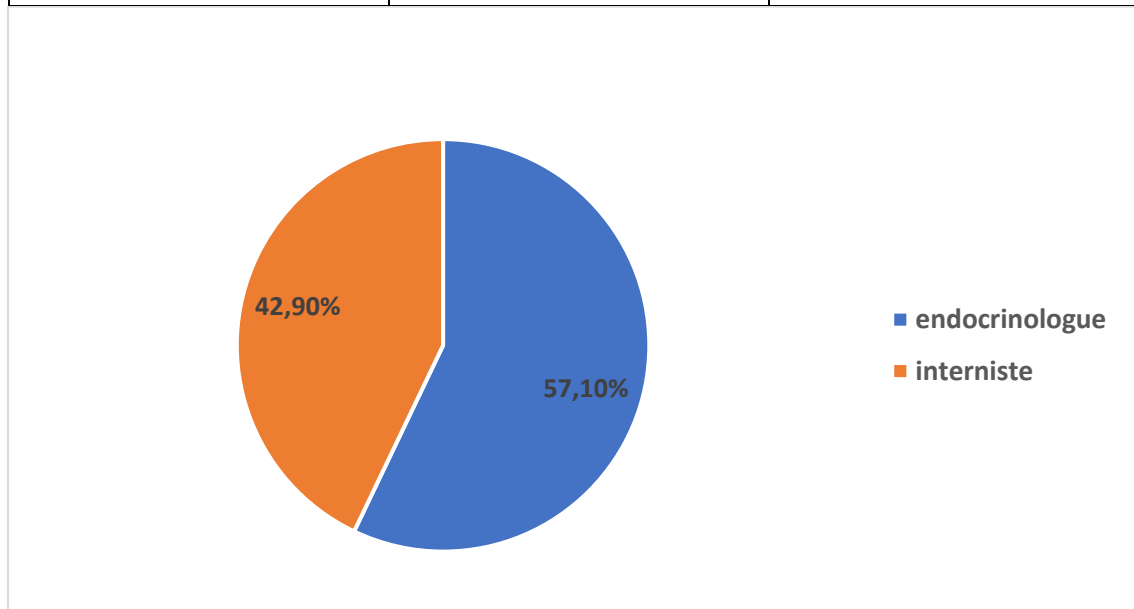


Figure 01' : répartition des médecins selon leurs spécialité.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure , la grande majorité des cliniciens qui nous ont répondu sont des endocrinologues (57.10%).

III.1.2-Question 02-De quelle région ?

Tableau 02' : répartition des médecins selon les régions de travail.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Alger	8	22.85%
Blida	18	51.42%
Djelfa	9	25.71%
Total	35	100%

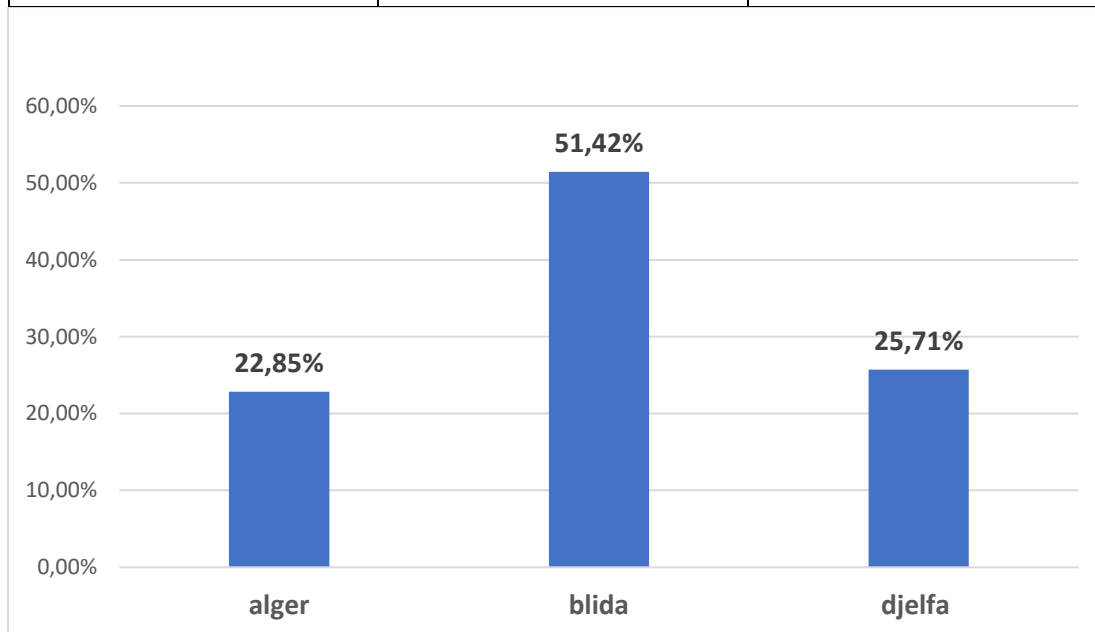


Figure 02' : répartition des médecins selon les régions.

Commentaire :

- Selon le tableau 02 et la figure 02, environ la moitié des médecins -qui ont répondu au questionnaire – travaillent à Blida. Le reste est reparti entre Alger et Djelfa .

III.1.3. Question 3 -Est-ce que vous connaissez les médicaments antidiabétiques de la classe des incrétines ?

Tableau 03' : évaluation de la connaissance des incrétines par les médecins interrogés.

Réponse	Nombre	Pourcentage
oui	32	91.4%
Non	3	8.6%
Totale	35	100%

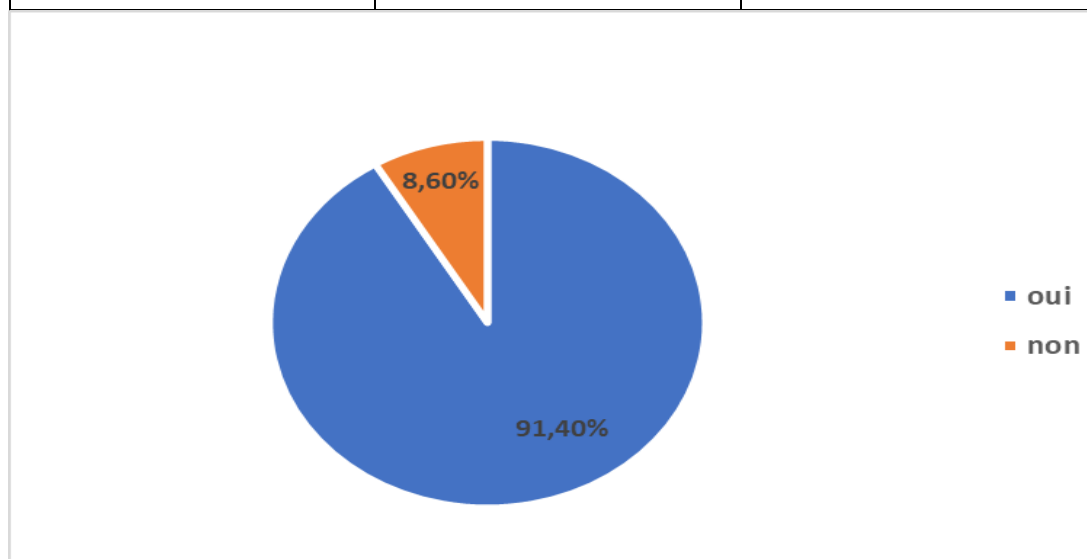


Figure 03' : évaluation de la connaissance des incrétines par les médecins interrogés.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure ;la majorité des médecins questionnées connaissent les incrétiènes (91.4 %). Un pourcentage de 8.6 % ne les connaît pas .

III.1.4. Question 4- Avez-vous déjà prescrits une molécule appartenant à cette classe ?

Tableau 04' : prescription des médicaments à effet incrétine.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Oui	28	80%
Non	7	20%
Totale	35	100%

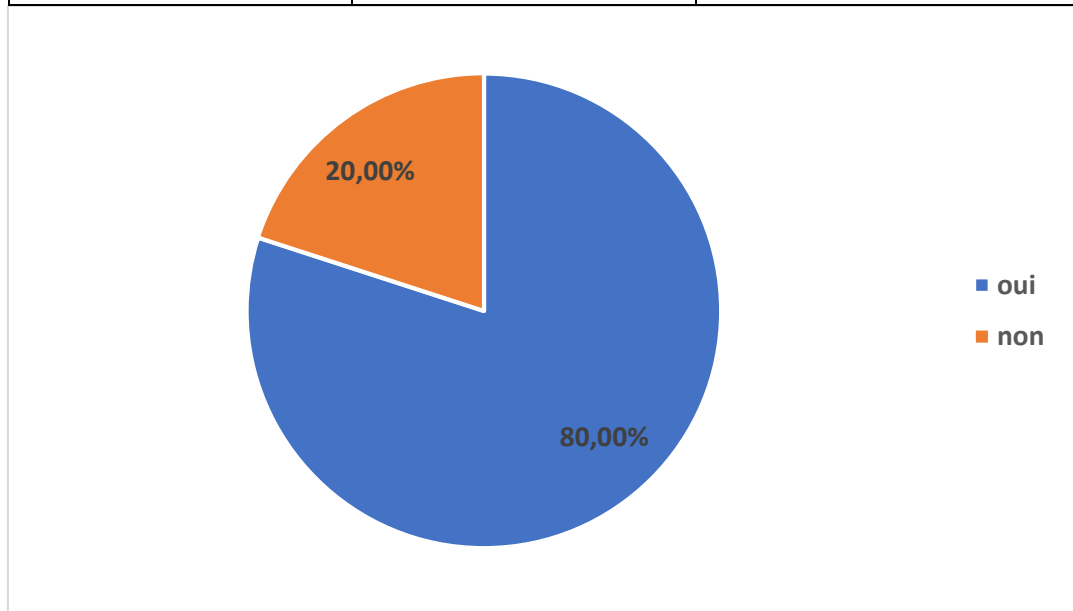


Figure 04' : prescription des médicaments à effet incrétine.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des médecins ont déclaré qu'ils prescrivent les incrétines (80 %). Un pourcentage de 20 % ne les ont pas prescrits.

III.1.5. Question 05- Si oui, quelles sont les molécules que vous prescrivez ?

Tableau 05' : répartition des médicaments à effet incrétines selon leurs prescriptions.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Alogliptine	14	50%
Liraglutide	7	25%
Sitagliptine	4	14.3%
Vildagliptine	3	10.7%
Total	28	100%

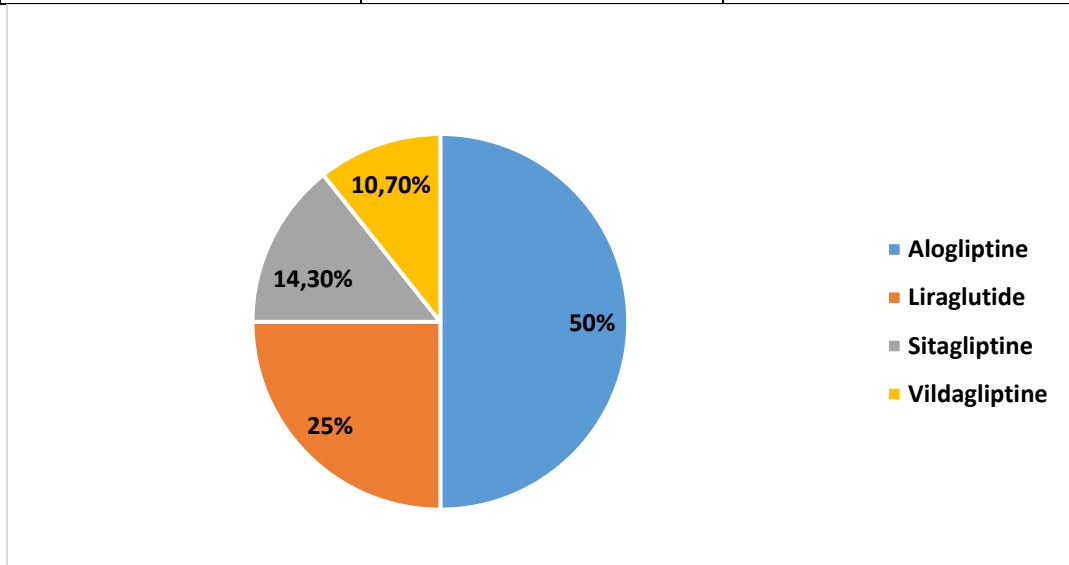


Figure 05' : répartition des médicaments à effet incrétines selon leurs prescriptions.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, l'Alogliptine est le médicament le plus prescrit dans cette famille (50 %). Un pourcentage de (25%) pour le Liraglutide, (14.3 %) pour la Sitagliptine, et (10.7%) pour la Vildagliptine .

III.1.6. Question 06-Connaissez-vous d'autres molécules de cette classe ?

Tableau 06' : la connaissance des autres médicaments de la famille des incrétines.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Oui	26	92.85%
Non	2	7.15%
Total	28	100%

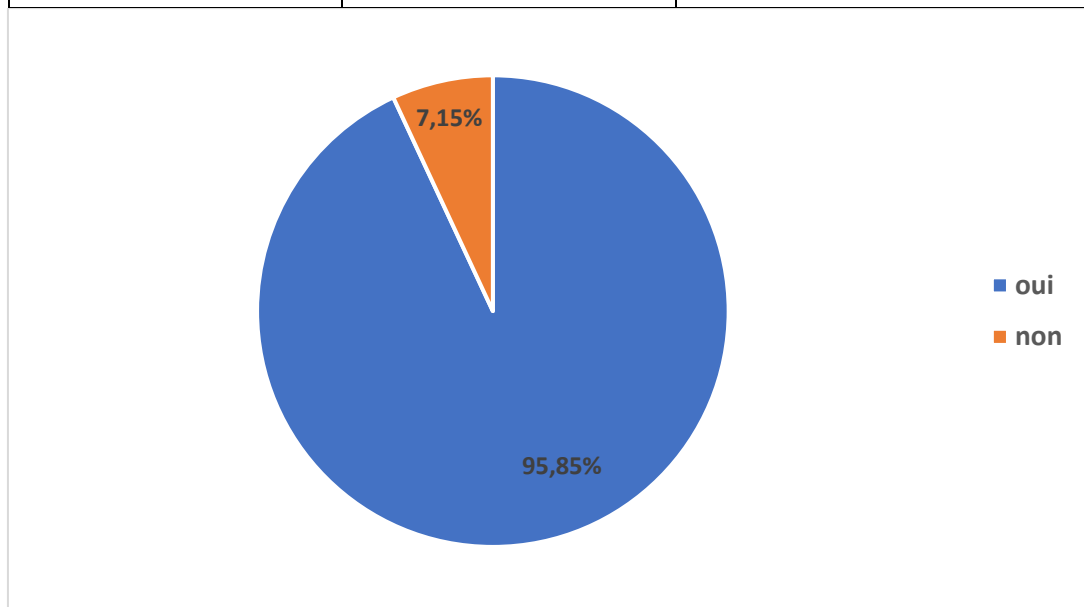


Figure 06' : la connaissance des autres médicaments de la famille des incrétines.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des médecins connaissent d'autre molécules de la famille des incrétines (95.85%).

III.1.7. Question 7 -A quelle fréquence vous prescrivez ces médicaments ?

Tableau 07' : fréquence de la prescription des médicaments à effet incrétine par les médecins.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Plus de 1/5 malades	8	26.90%
De 1/5 à 10 malades	7	11.5%
De 1/10 à 20 malades	6	23.10%
De 1/20 à 50 malades	4	19.21%
De 1/50 à 100 malades	3	19.20%
Totale	28	100%

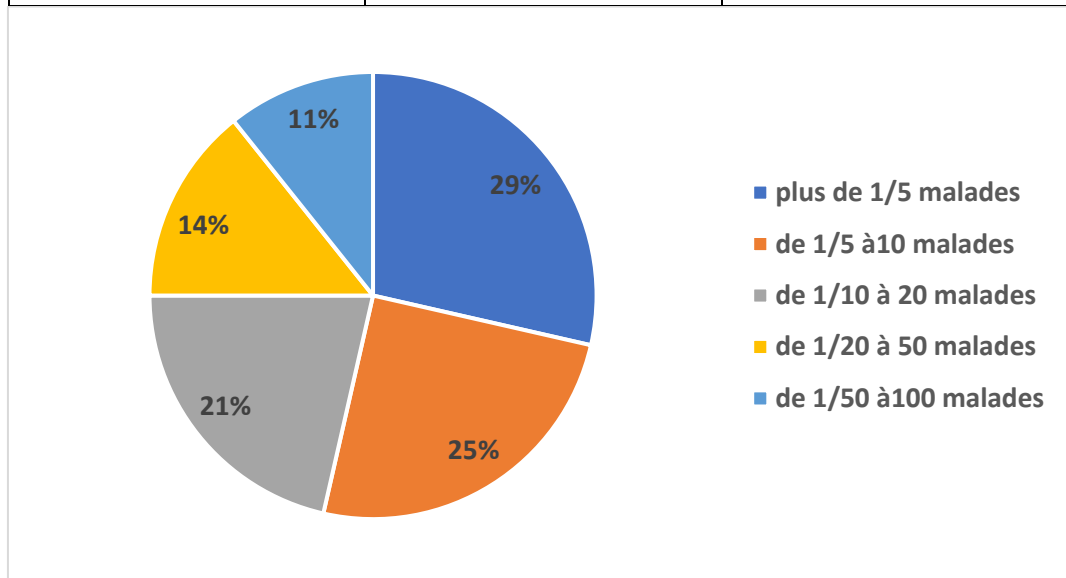


Figure 07' : fréquence de la prescription des médicaments à effet incrétine par les médecins.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, le niveau de prescription des médicaments à effet incrétine est différent d'un médecin à l'autre. Il est plus de 1/5 malades chez la majorité des médecins.

III.1.8. Question 08- Qu'est-ce qui vous incite à prescrire ces molécules ?

Tableau 08' : facteurs incitent les médecins à prescrire la classe des incrétines.

Réponse	Nombre
Objectifs thérapeutiques non atteints	18
Intolérance ou contre-indication des autres classes	15
Durabilité d'effet hypoglycémiant	3
Protection cardio vasculaire par cette famille	7
Neutralité pondérale par cette famille	12
Autres	3

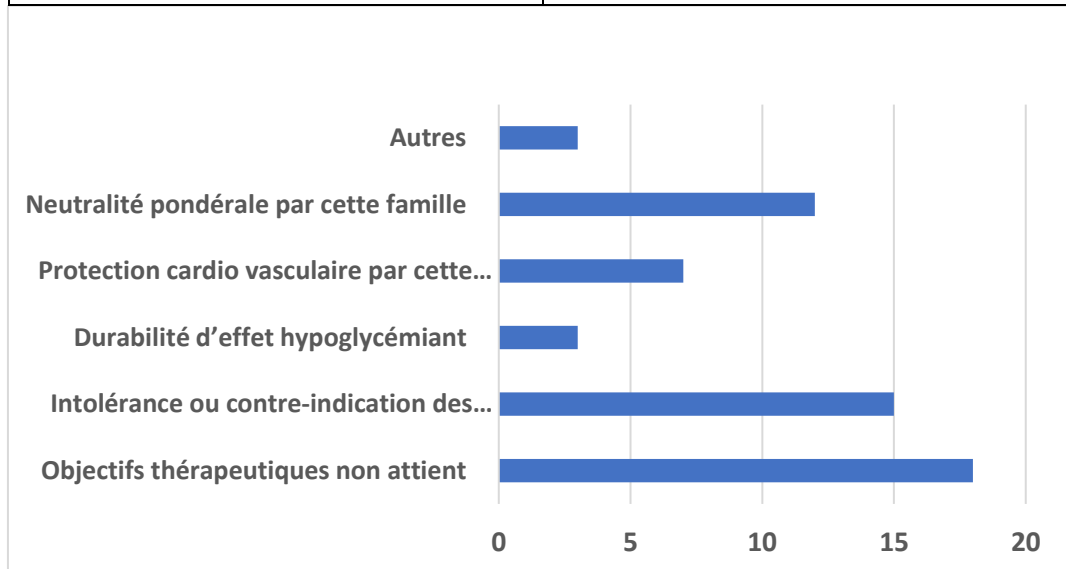


Figure 08' : facteurs incitent les médecins à prescrire la classe des incrétines.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des médecins ont choisi les médicaments de la famille des incrétines par ce que les objectifs thérapeutiques non atteints par les autres classes, pour leur neutralité pondérale, et leurs protections cardio vasculaires.
- Un nombre de 2 leur incitent la durabilité d'effet hypoglycémiant ; on trouve également que ceux qui ont répondu "Autres causes " disent que Liraglutide donne une perte de poids et hypoglycémie sévère avec les sulfamides.

III.1.9. Question 09- Quels sont les effets indésirables que vous observés chez les patients que vous traitez avec ces molécules ?

Tableau 09' : les effets indésirables observés chez les patients traités par les incrétines.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Réaction cutanée	5	17.8%
Trouble de la fonction rénale ou hépatique	0	0%
Pancréatite	1	3.6%
Aucun	17	60.8%
Autres	5	17.8%
Totale	28	100%

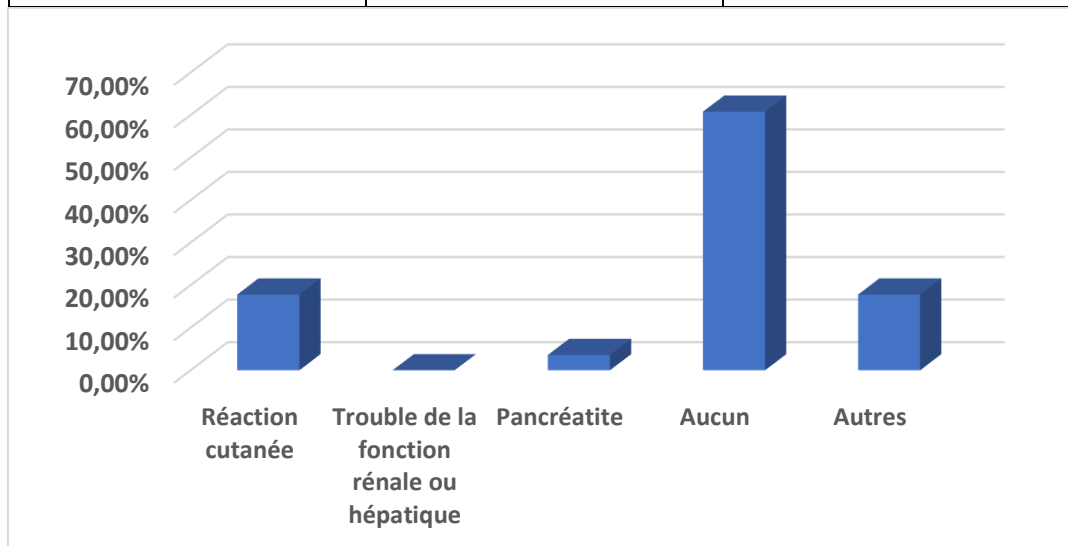


Figure 09' : les effets indésirables observés chez les patients traités par les incrétines.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des réponses concernant les effets indésirables sont aucun effet indésirable (60.8%), 17.8 % des médecins ont déclaré avoir observé des réactions cutanées chez les malades, pancréatite (3.6 %) , et(17.8 %) pour autres effets indésirables comme troubles gastriques , nausées , vomissements , vertiges .

III.1.10. Question 10-Quels sont les interactions que vous redoutiez avec ces molécules ?

Tableau 10' : les interactions redoutiez avec les incrétines.

Réponse	Nombre
Les inducteurs enzymatiques	4
Les inhibiteurs enzymatiques	2
Les sulfamides	25
L'insuline	12
Sintrom	4

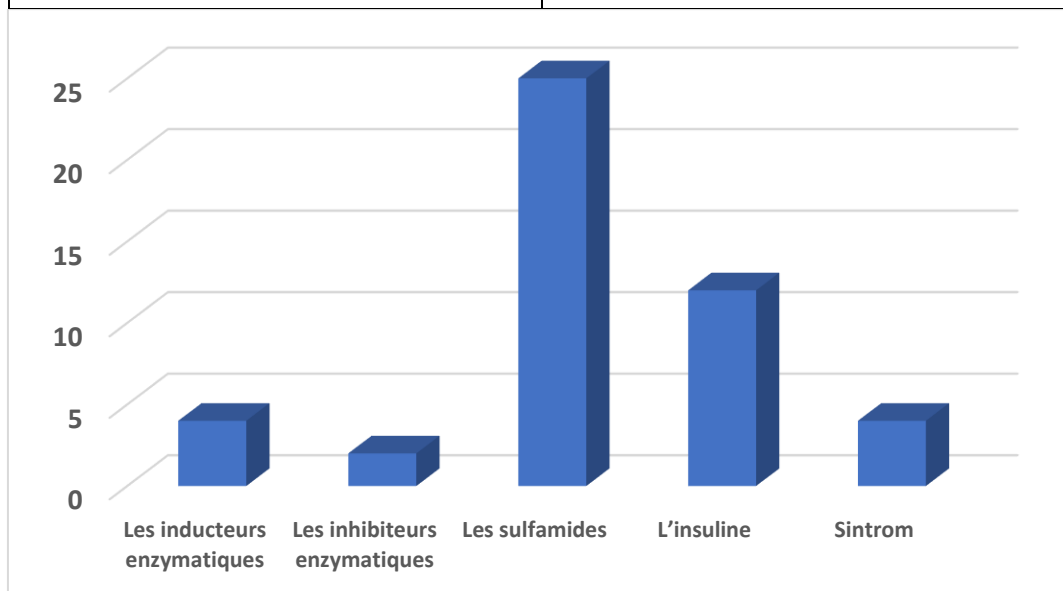


Figure 10': les interactions redoutiez avec les incrétines.

Commentaire :

- La majorité des médecins déclarent redouter l'interaction avec les sulfamides en premier lieu (25 médecins), l'interaction avec l'insuline viennent en deuxième position puis les indicateurs enzymatiques , le sintrom et en dernier lieu les inhibiteurs enzymatiques .

III.1.11. Question 11- Sur 10 patients traités par ces molécules, combien estimeriez -vous avoir atteint les objectifs thérapeutiques attendus ?

Tableau 11' : estimations des objectifs thérapeutiques attendus sur 10 patients.

Réponse	Nombre	Pourcentage
1/10 malades	0	0%
2/10 malades	1	3.6%
3/10 malades	4	14.2%
4/10 malades	8	28.6%
5/10 malades	7	25%
6/10 malades	4	14.4%
7/10 malades	2	7.1%
8/10 malades	2	7.1%
9/10 malades	0	0%
10/10 malades	0	0%
Totale	28	100%

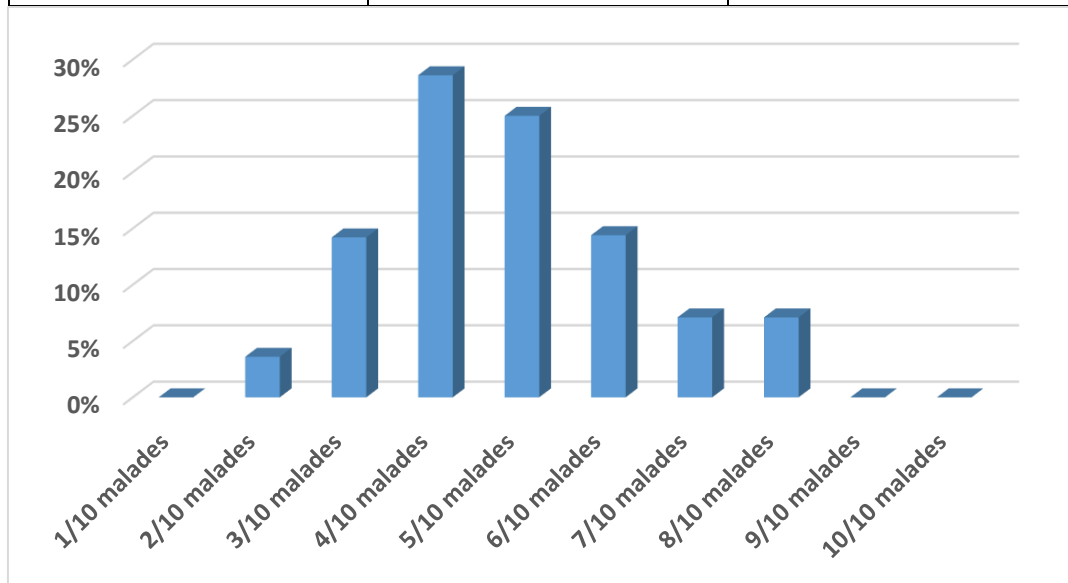


Figure 11' : estimations des objectifs thérapeutiques attendus sur 10 patients.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure ; la majorité des médecins estiment avoir atteint les objectifs thérapeutiques chez 4/10 malades (28.6 %) équivalent de 8 malades /10.

III.1.12. Question 12-Sur quels paramètres sont-ils efficaces ?

Tableau 12' : les paramètres d'efficacité des incrétines.

Réponse	Nombre	Pourcentage
HBA1c	13	46.5%
Glycémie à jeun	3	10.8%
Glycémie post prandial	5	17.7%
Poids	7	25%

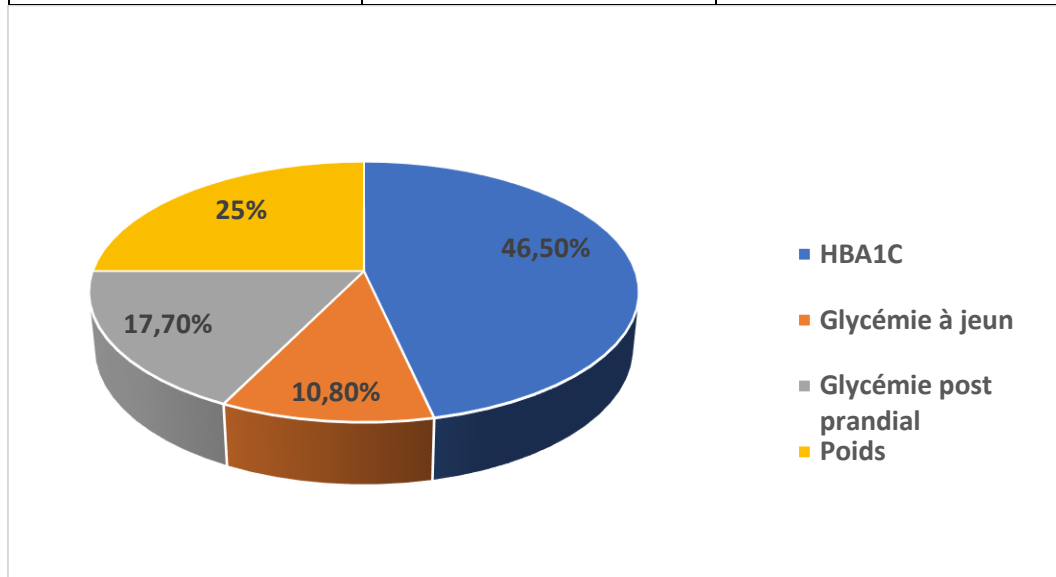


Figure 12' : les paramètres d'efficacité des incrétines.

Commentaire :

- Selon le tableau N°12' et la figure N°12', la majorité des médecins trouvent que les incrétines sont efficaces sur HBA1c (46.5 %), puis sur poids, sur la glycémie post prandial, et dernièrement sur glycémie à jeun.

III.1.13. Question 13- Si votre réponse incluse l'HBA1c, quel est l'intervalle de diminution de celle -ci ?

Tableau 13' : intervalles de diminution de HBA1c chez les patients traités par les incrétines.

Réponse	Nombre	Pourcentage
≤0.5	6	46.2%
De 0.5 à 1.5	5	38.4%
≥1.5	2	15.4%
Totale	13	100%

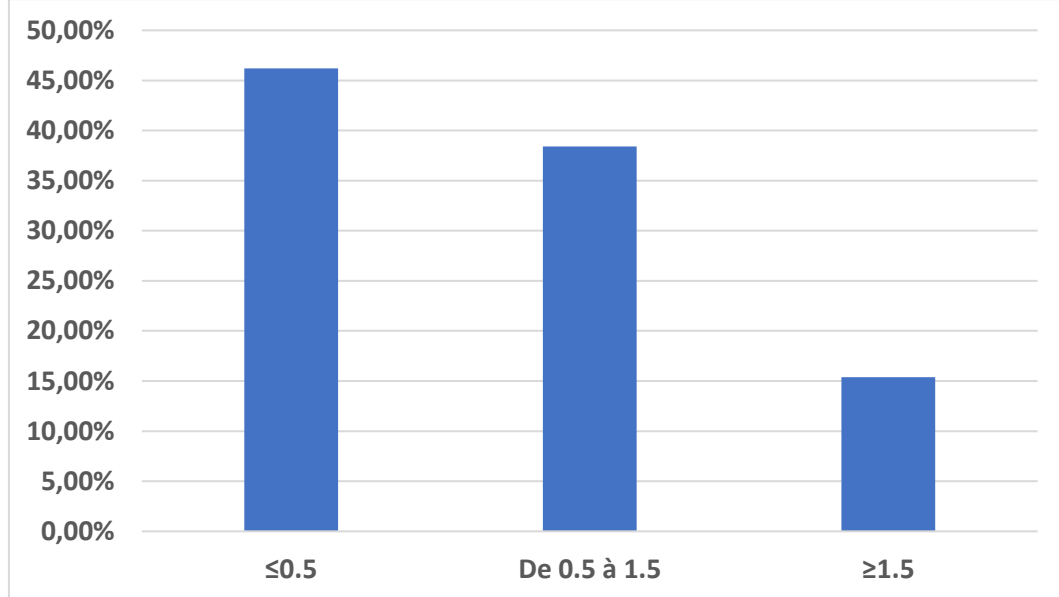


Figure 13' : intervalles de diminution de HBA1c chez les patients traités par les incrétines.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure ; 46.2 %des médecins trouvent que l'intervalle de diminution de HBA1C est ≤0.5 ; 38.4% de 0.5 à 1.5 et seulement 15.4 % ≥1.5.

III.1.14. Question 14- Si votre réponse à la question 3 est non, qu'est-ce que vous empêchez de les prescrire ?

Tableau 14' : causes empêchant les médecins à prescrire la famille des incrétones.

Réponse	Nombre
Coutent chers	4
Effets indésirables sévères	1
Non remboursables	6
Manque de renseignements	4

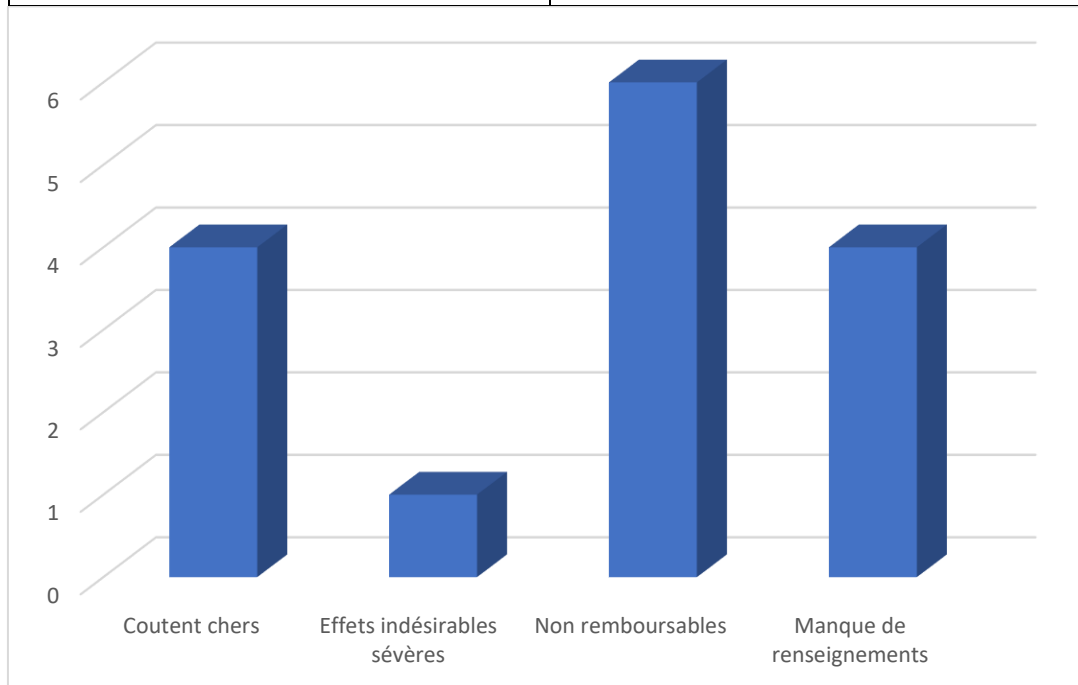


Figure 14' : causes empêchant les médecins à prescrire la famille des incrétones.

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des réponses concernant les raisons de la non prescription des médicament à effet incrépine sont : le non remboursement de ces médicaments puis le manque de renseignement, le coût élevé ; et en dernier lieu à cause des effets indésirables avec 1/8 cliniciens.

III.1.15. Question 15- Qu'est-ce que cette nouvelle famille a apporté de plus dans le traitement du diabète ?

Tableau 15' : avantages de la famille des incrétines par rapport les anciens traitements.

Réponse	Nombre
Meilleure tolérance digestive	4
Absence de prise du poids	10
Meilleur profil de tolérance	9
Moindre risque d'interactions médicamenteuse	7

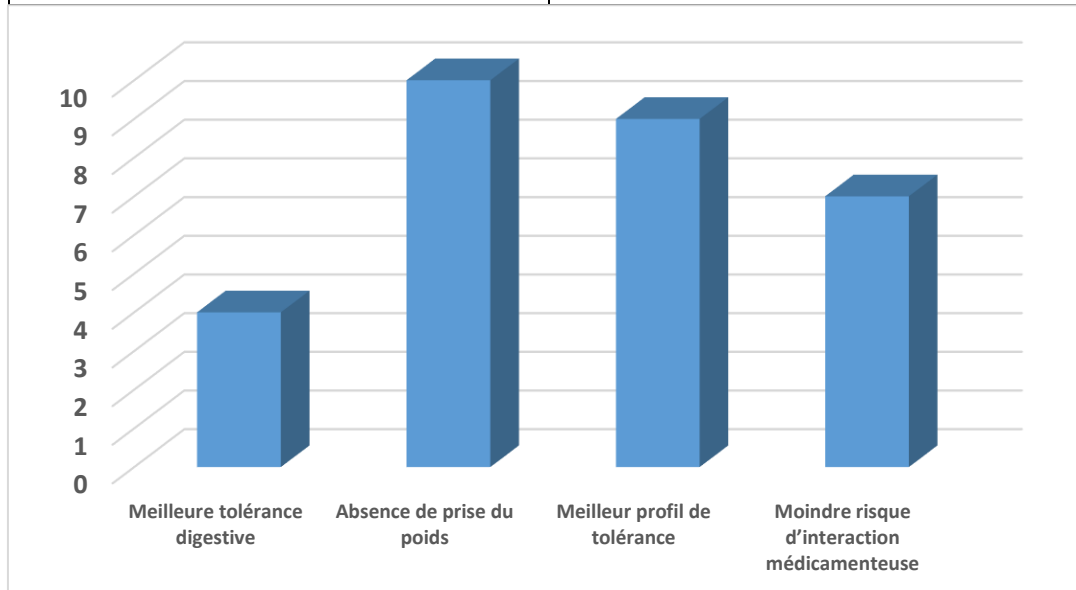


Figure 15' : avantages de la famille des incrétines par rapport les anciens traitements

Commentaire :

- Selon le tableau N°15' et la figure N°15', les réponses concernant les avantages que cette famille a apportées sont respectivement : l'absence de prise du poids, le meilleur profil de tolérance puis le moindre risque d'interactions médicamenteuse et en dernier la tolérance digestive.

III.2. Enquête auprès des pharmaciens et les auxiliaires en pharmacie

III.2.1. Question 1 : êtes-vous ?

Tableau 16' : repartitions des personnes en officines

Réponse	Nombre	Pourcentage
Dr en pharmacie	68.00	68%
Etudiant en pharmacie	13.00	13.0%
Etudiant en médecine	7.00	7%
Auxilière de vente	12.00	12%

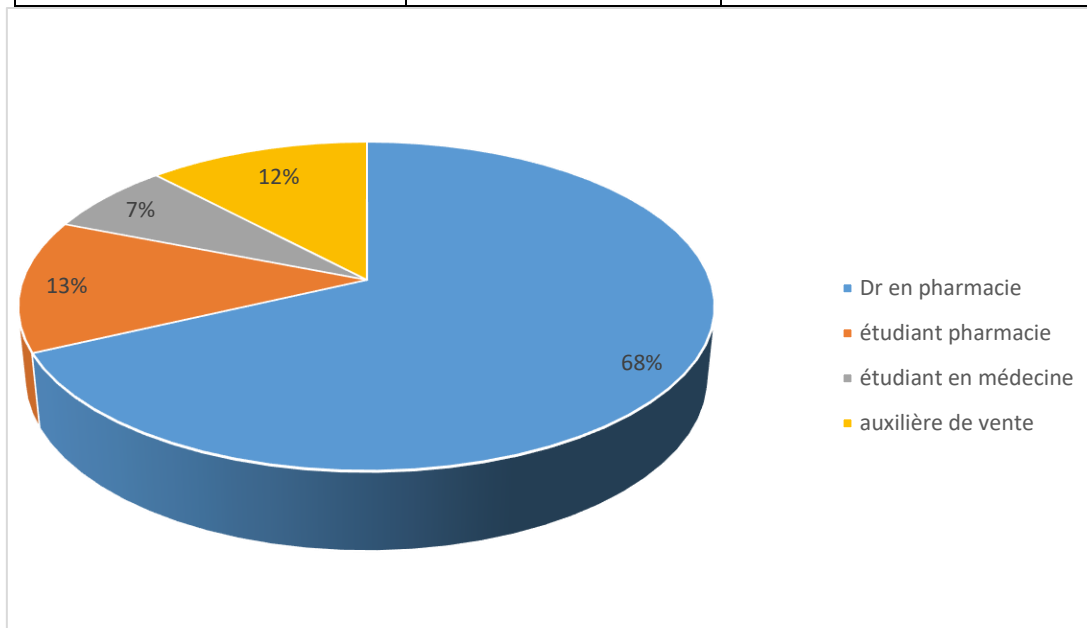


Figure16' : répartition des personnes travaillant en officine

Commentaires :

- Selon le tableau et la figure, plus de deux tiers (2/3) qui ont répondu à nos questions sont des pharmaciens.

III.2.2. Question 2 : De quelle région?

Tableau 17': répartitions des pharmaciens et auxiliaires selon les régions de travail

Réponse	Nombre	Pourcentage%
Alger	10	10%
Blida	36	36%
Djelfa	4	4%
Ghardia	1	1%
Laghouat	37	37%
Médéa	9	9%
SBA	1	1%
Tamenrasset	1	1%
Tissemsilt	1	1%
total	100	100%

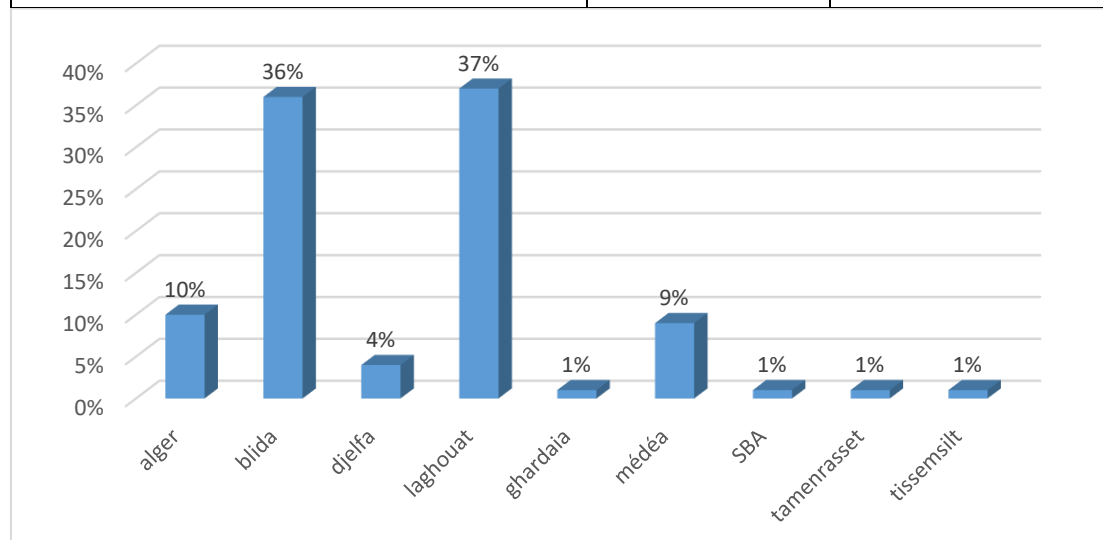


Figure 17': répartition des pharmaciens et leurs auxiliaires selon les régions

Commentaire :

- Selon le tableau 17', et la figure17' , un tiers des pharmaciens et leurs auxiliaires de vente –qui ont répondu à nos questions- travaillant à Laghouat, un tiers à Blida, et un tiers restant est réparti entre les wilayas d'Alger, Djelfa, Médéa, Ghardaïa, SBA, Tamanrasset, et Tissemsilt.

III.2.3. Question 3: est-ce que vous connaissez la famille des incrétones?

Tableau 18': la connaissance des incrétones par les personnes en officine

Réponse	Nombre	Pourcentage%
oui	86.00	86%
non	14.00	14%
total	100.00	100.00%

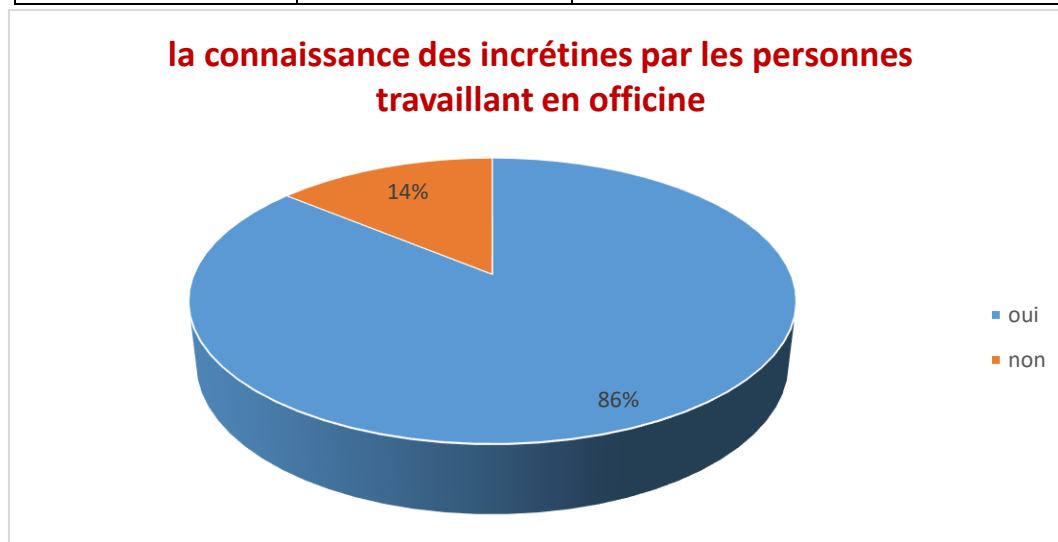


Figure 18': la connaissance des incrétones par les personnes travaillant en officine

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure 18', la majorité des personnes questionnées en officine (86%), connaissent la famille des incrétones. Un pourcentage de 14% ne les connaît pas.

III.2.4. Question 04 : avez-vous l'une de ces molécules à la pharmacie?

Tableau 19': la disponibilité des incrétines au niveau des officines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
Alogliptine	66.00	89.19%
Sitagliptine	7.00	9.46%
Vildagliptine	11.00	14.86%
Liraglutide	15.00	20.27%

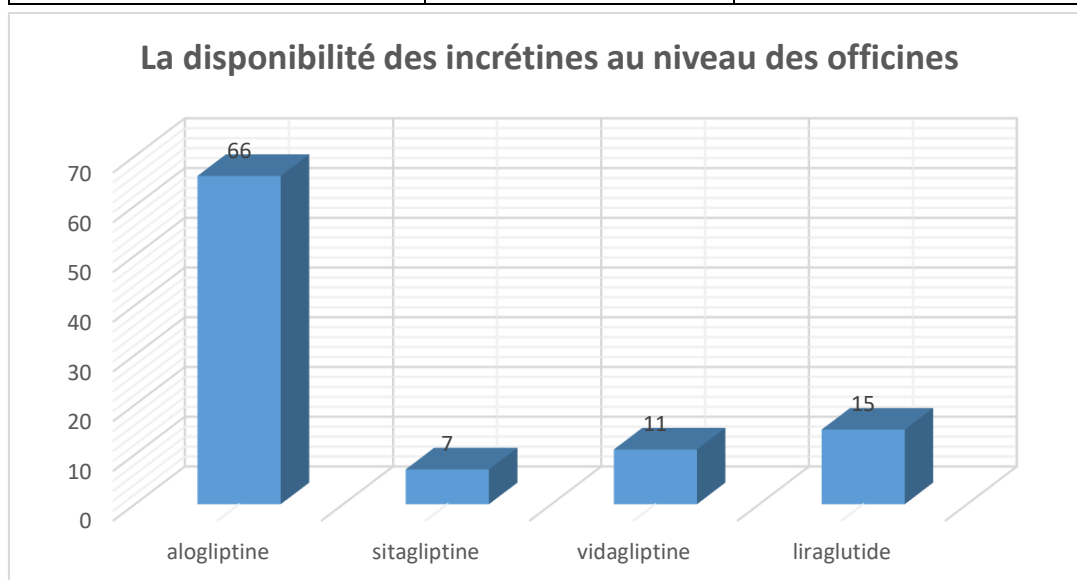


Figure 19' : la disponibilité des médicaments à effet incrétine au niveau des officines

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure 3, alogliptine est le médicament le plus disponible pour cette famille au niveau des officines (66%). Un pourcentage de (15%) pour le liraglutide ; (11%) pour vildagliptine ; et (07%) pour sitagliptine.

III.2.5. Question 05 : Si vous en disposez pas dans votre officine, pourquoi ?

Tableau 20' : les raisons de non disponibilité des incrétones au niveau des officines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
non prescrit	17	89%
non disponible	1	5%
coutent chère	4	21.05%
non remboursable	4	21.05%

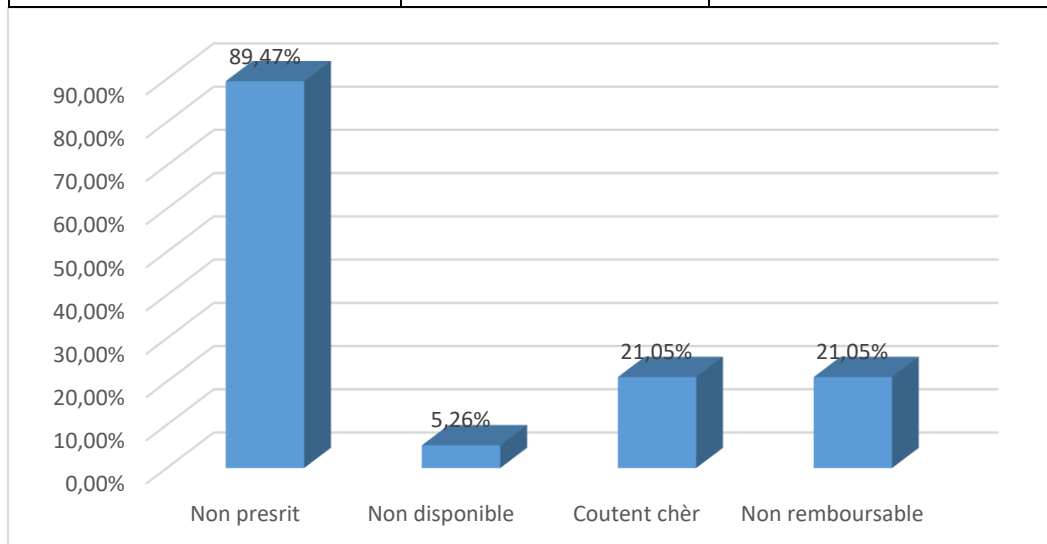


Figure 20' : les raisons de non disponibilité des incrétones au niveau des officines

Commentaire :

- Selon le tableau 20' et la figure 20', la majorité des personnes qui ne disposent pas des médicaments à effet incréteine au niveau de leur officines sont dues au fait qu'ils n'ont pas été prescrit.

III.2.6. Question 06 : si vous en disposez dans votre officine, quel est le niveau de dispensation de ces médicaments?

Tableau 21': le niveau de dispensation des incrétines au niveau des officines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
quotidiennement	7	9.45%
de temps en temps	16	21.62%
rarement	47	63.51%
jamais	4	5.41%
total	74	100%

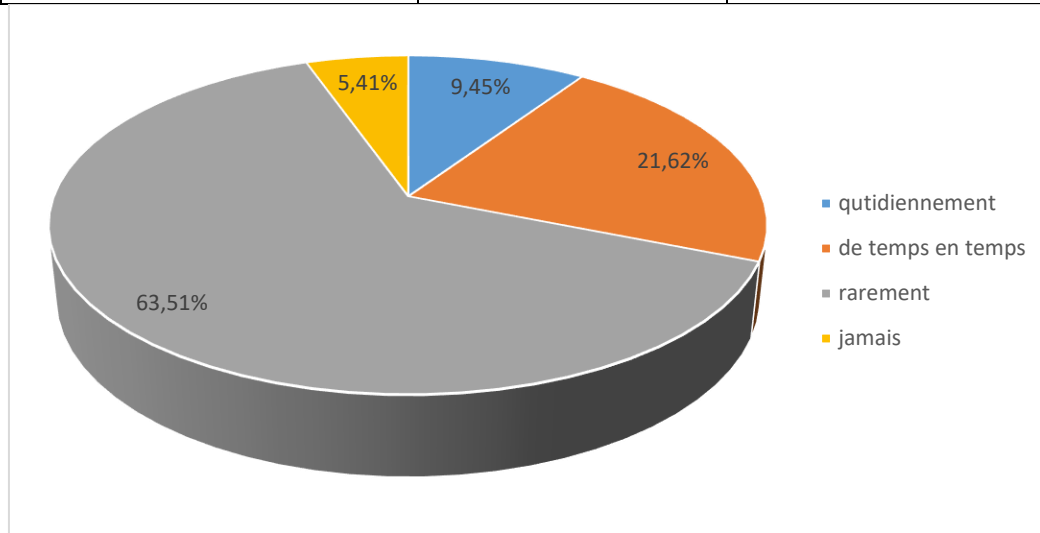


Figure 21': le niveau de la dispensation des médicaments à effet incrétines

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure 21', la dispensation des médicaments à effet incrétine diffère selon l'officine. Elle est rare au niveau de la majorité des officines. (63.51%) ; de temps en temps (21.62%) ; quotidiennement (9.45%). Un pourcentage de (5.41%) déclare ne jamais dispenser cette famille de médicaments.

III.2.7. Question 07 : si le niveau de délivrance est rare, quelles seraient selon vous les raisons?

Tableau 22': les raisons de la rare délivrance des médicaments à effet incrétine

Réponse	Nombre	Pourcentage%
non remboursable	34	72.34%
chère	7	14.89%
non prescrit	5	10.64%
la tolérance	1	2.13%
total	47	100.00%

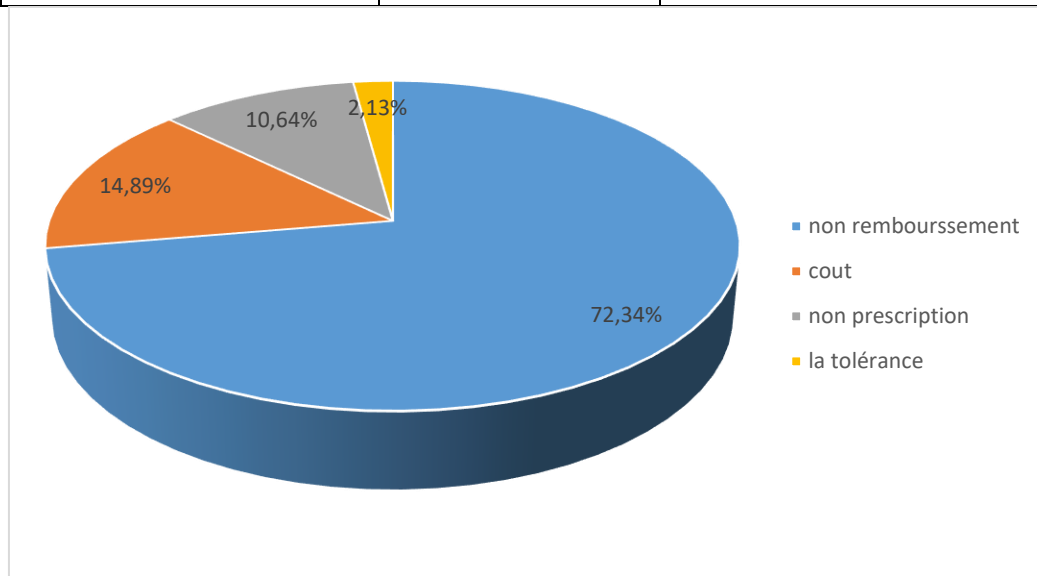


Figure 22': les raisons de la rare délivrance des médicaments à effet incrétine

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité attribue la rare délivrance de ces médicaments à leur statut non remboursable par la sécurité sociale (72.34%). Le reste justifie le cout jugé cher (14.89%) ; la non prescription par les médecins (10.64%) ; et la mauvaise tolérance de pourcentage de (2.13%).

III.2.8. Question 08 : ces nouveaux traitements du diabète sont prescrits généralement :

Tableau 23' : le mode de prescription des incrétines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
monothérapie	1	1.35%
bithérapie	57	77.03%
trithérapie	16	21.62%
total	74	100.00%

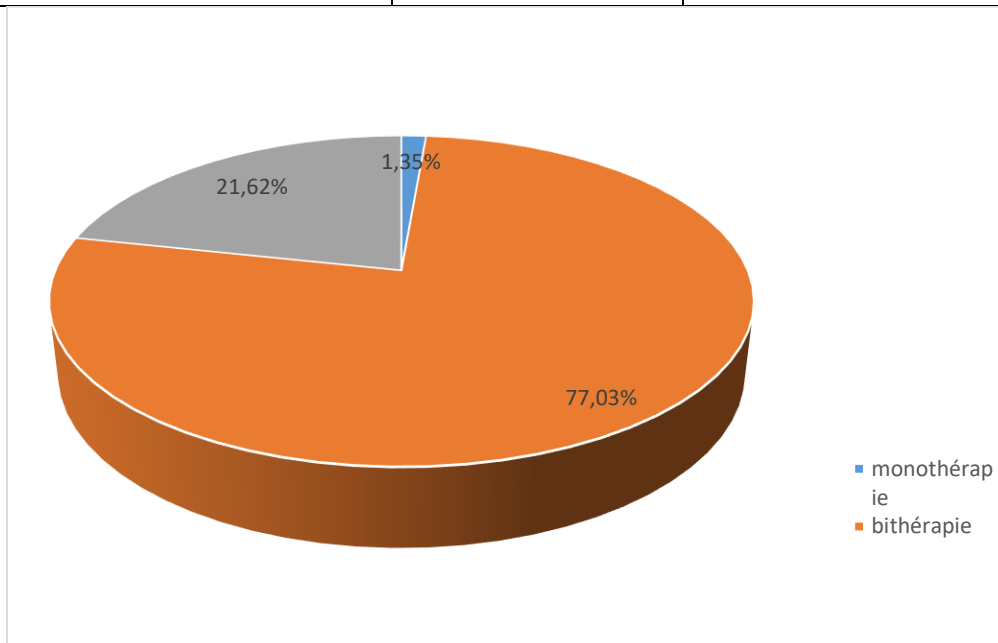


Figure 23' : le mode de prescription des médicaments à effet incrétine

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des médicaments à effet incrétines sont prescrits en bithérapie (77.03%). Un pourcentage de (21.62%) est de prescription en trithérapie, et (1.35%) en monothérapie.

III.2.9. Question 09 : quels effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par cette famille?

Tableau 24': les effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par les médicaments à effet incrétine

Réponse	Nombre	Pourcentage%
pancréatite aigue	45	60.81%
réaction cutanée	56	75.67%
hypoglycémie	4	5.41%
rhinopharyngite	2	2.70%
pemphigoïde bulleuse	9	12.16%
je ne sais pas	14	14.92%

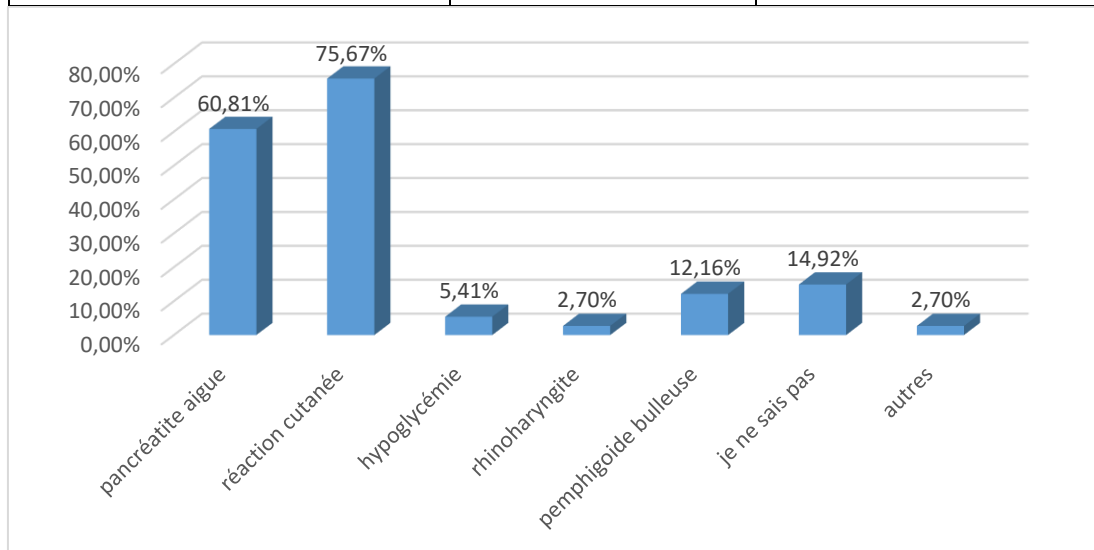


Figure 24': les effets indésirables des incrétines

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des réponses concernant les effets indésirables des médicaments à effet incrétine sont des réactions cutanées (75.67) et des pancréatites aiguës (60.81). pemphigoïde bulleuse par un pourcentage de 12.16% ; hypoglycémie (5.41%) ; rhinopharyngite (2.70%) ; et 14.92% ne connaît pas les effets indésirables de ces médicaments.

III.2.10. Question 10 : connaissez-vous des interactions médicamenteuses avec cette famille?

Tableau 25': la connaissance des interactions médicamenteuses avec les incrétines par les personnes travaillant au niveau des officines

Réponse	Nombre	Pourcentage
oui	16	21.62%
non	58	78.38%
total	74	100.00%

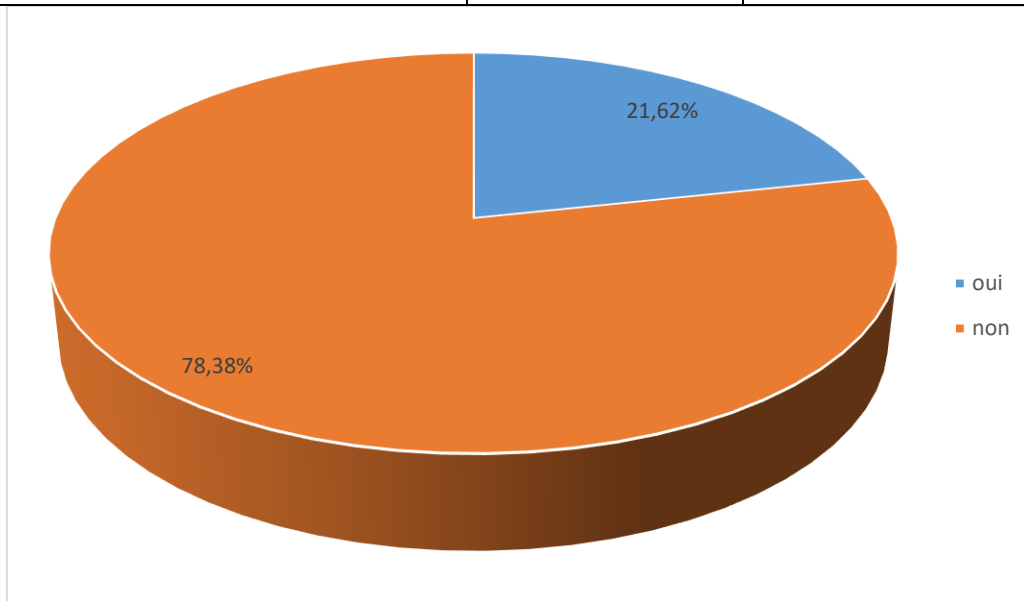


Figure 25': la connaissance des interactions avec les incrétines par les personnes travaillant au niveau des officines

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des personnes travaillant en officine (78.38%) ne connaît pas les interactions médicamenteuses des incrétines, seulement (21.62%) qui les connaît.

III.2.11. Question 11 : si oui, donné un exemple

Tableau 26' : les interactions médicamenteuses des incrétines:

Réponse	Nombre	Pourcentage%
hypoglycémie avec les sulfamides	11	68.75%
hypoglycémie avec l'insuline	4	25.00%
interaction avec sintrom	1	6.25%
total	16	100.00%

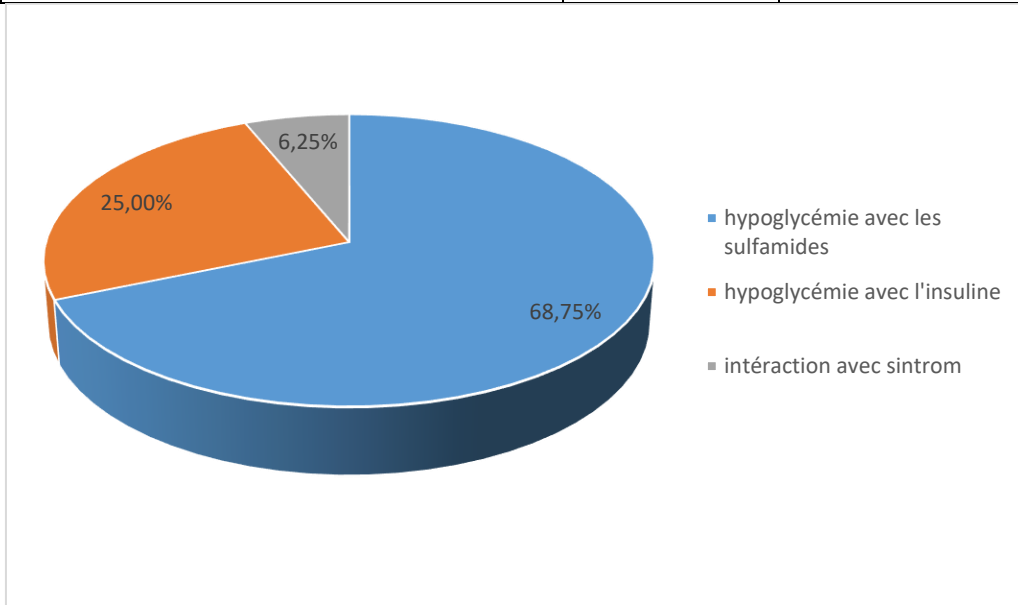


Figure 26' : les interactions médicamenteuses des incrétines

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, les pharmaciens interrogés ont déclarés que les interactions médicamenteuses les plus connues sont l'hypoglycémie avec les sulfamides (68.75%), l'hypoglycémie avec l'insuline (25%), et des interactions avec le Sintrom (6.25%).

III.2.12. Question 12 : est-ce que les médicaments à effet incrétines peuvent être utilisés au cours de la grossesse et de l'allaitement?

Tableau 27': l'utilisation des médicaments à effet incrétine au cours de la grossesse et de l'allaitement

Réponse	Nombre	Pourcentage%
oui	5	6.76%
non	69	93.24%
total	74	100.00%

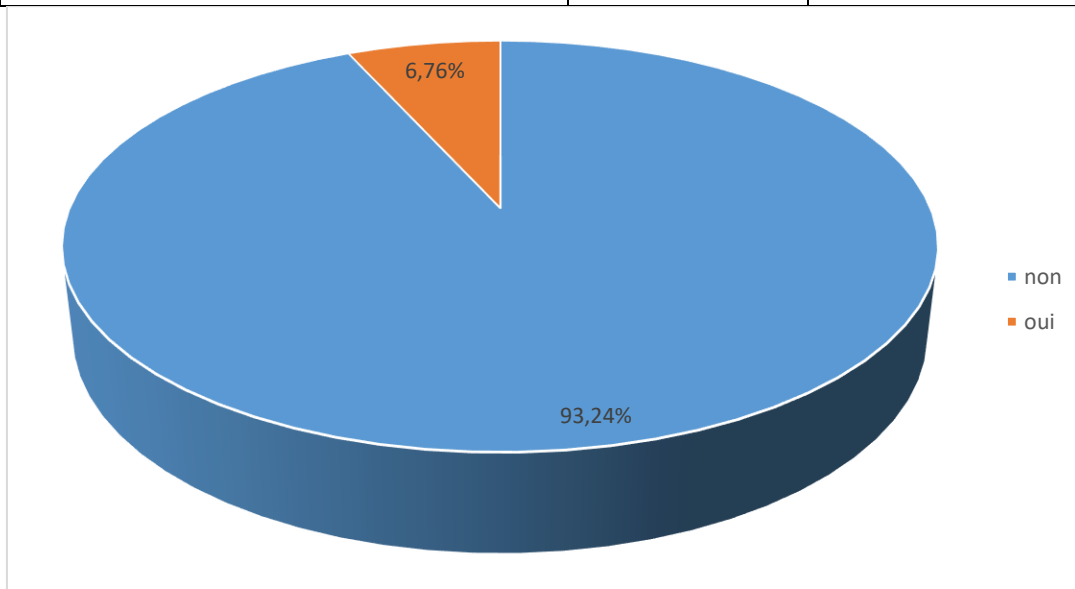


Figure 27': l'utilisation des médicaments à effet incrétine au cours de la grossesse et de l'allaitement

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité (93.24%) connaît que les médicaments à effet incrétine à éviter durant la grossesse et l'allaitement. Un pourcentage de (6.76%) ne le connaît pas.

III.2.13. Question 13 : est-ce qu'ils peuvent provoquer des hypoglycémies?

Tableau 28': les médicaments à effet incrétine et l'hypoglycémie

Réponse	Nombre	Pourcentage%
oui	11	14.86%
non	63	85.14%
total	74	100.00%

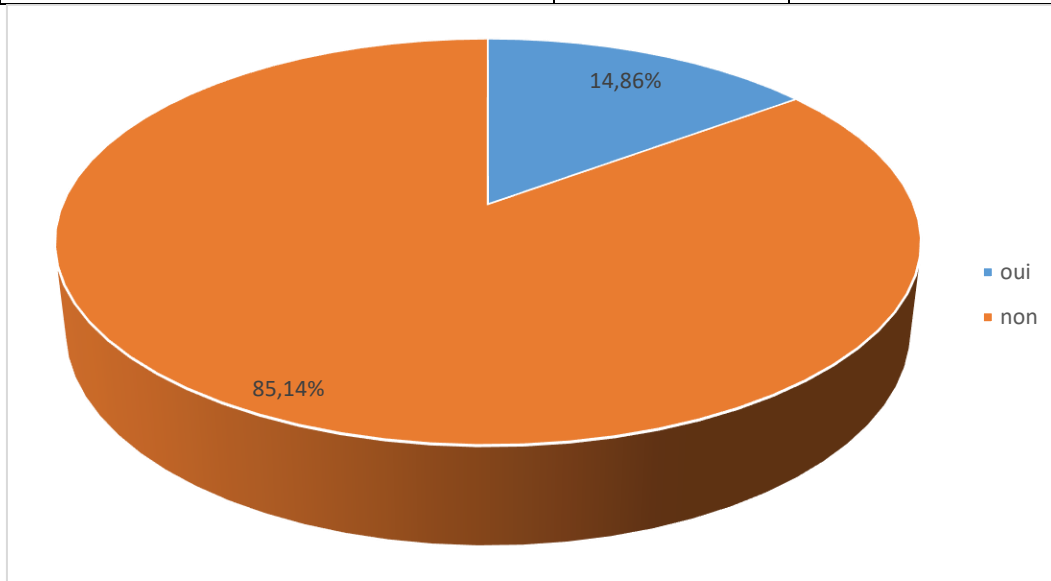


Figure 28': les médicaments à effet incrétine et l'hypoglycémie

Commentaire :

- Selon le tableau et la figure, la majorité des pharmaciens d'officines et leurs auxiliaires de vente (85.14%) connaît que les médicaments à effet incrétine ne provoquent pas d'hypoglycémie. Un pourcentage de (14.86%) ne le connaît pas.

III.3. Enquête auprès des patients diabétiques type 2

III.3.1. Question 01 : vous êtes des quelle région ?

Tableau 29' : répartition des patients diabétiques type 2 selon les régions

Réponse	Nombre	Pourcentage%
alger	2	2%
blida	41	41%
djelfa	11	11
jijel	1.00	1%
laghouat	44	44%
souk-ahras	1	1%
total	100	100%

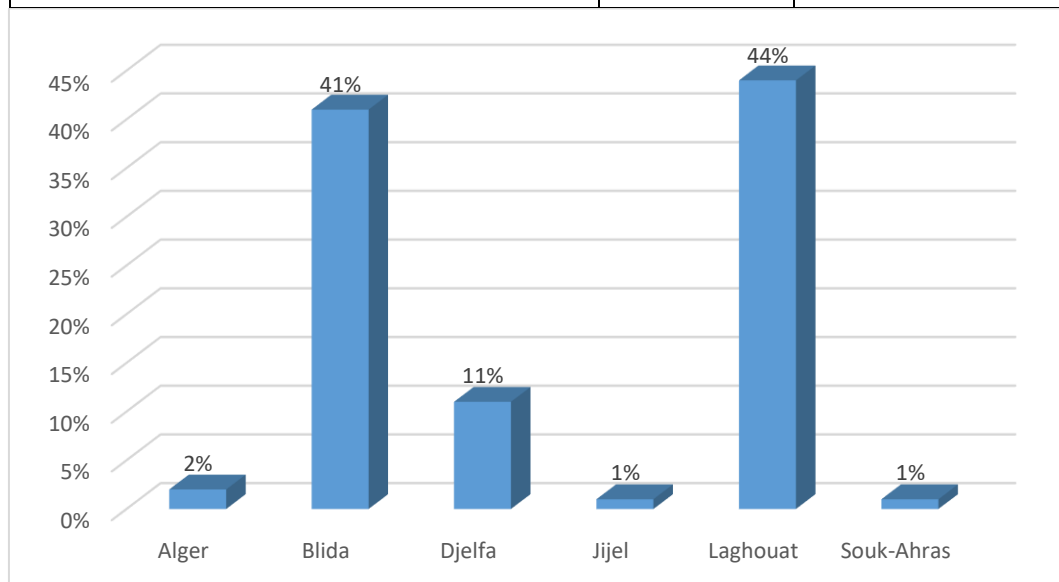


Figure 29' : répartition des patients diabétiques type 2 selon les régions

Commentaire :

- Selon le tableau 29', et la figure 29', la grande majorité (85%) des patients diabétiques qui ont répondu à nos questions sont à Laghouat et Blida. La minorité restant est répartie entre Alger, Djelfa, Jijel, et Souk-Ahras.

III.3.2. Question 02 : êtes-vous un homme ou une femme?

Tableau 30' : répartition des patients diabétiques selon le sexe

Réponse	Nombre	Pourcentage%
femme	67	67%
homme	33	33%
total	100	100%

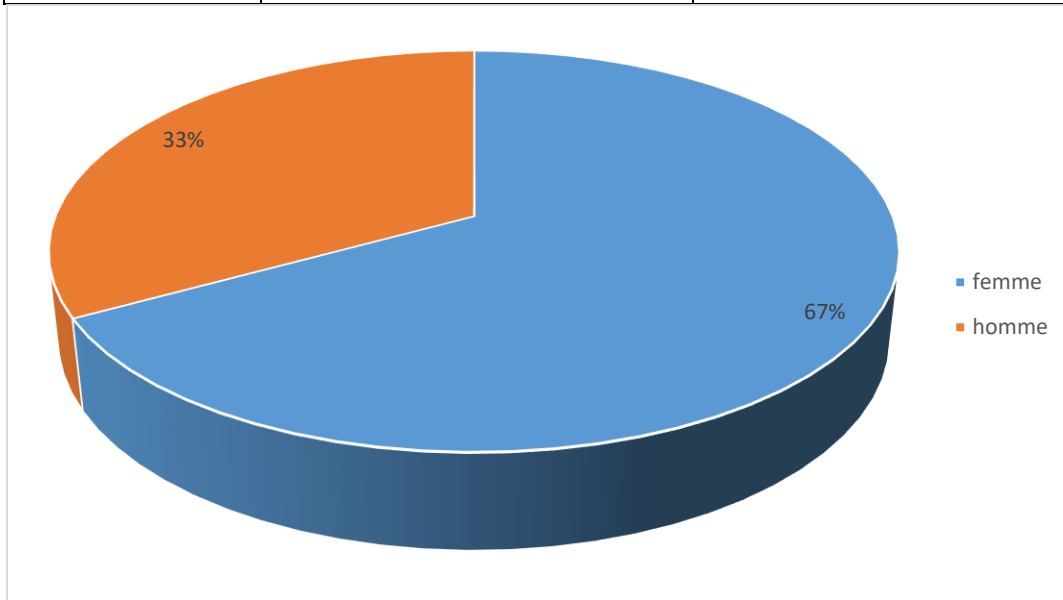


Figure 30' : répartition des patients diabétiques selon le sexe

Commentaire :

- Selon le tableau 30', et la figure 30', environ deux tiers ($2/3$) des patients diabétiques type 2 sont des femmes, Contre un tiers ($1/3$) des hommes.

III.3.3. Question 03 : quel âge avez-vous ?

Tableau 31' : répartition des patients diabétiques selon l'âge

Age	Nombre	Pourcentage%
30-40	11	11%
40-50	27	27
50-60	41	41%
au dela 60	21	21%
total	100	100%

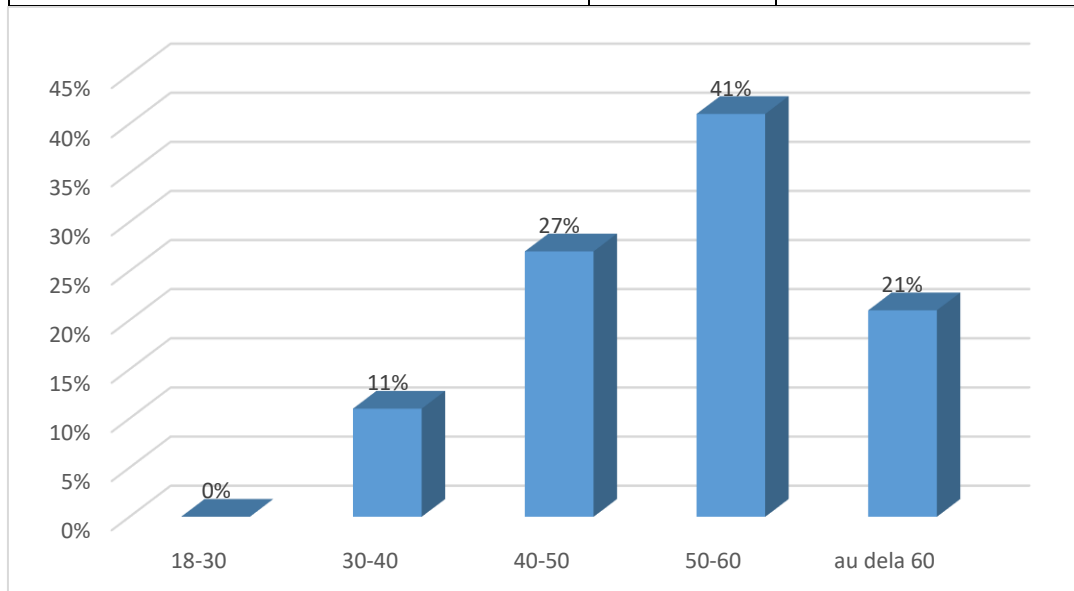


Figure 31' : répartition des patients diabétiques selon l'âge

Commentaire :

- Selon le tableau 31', et la figure31', la majorité des patients diabétiques qui ont répondu à nos questions (41%) sont entre 50 à 60 ans. Un pourcentage de 27% sont des patients de 40 à 50 ans; 21% les patients qui ont plus de 60 ans ; et 11% de 30 à 40 ans.

III.3.4. Question 04 : avez-vous d'autres problème de santé lié au diabète ?

Tableau 32' : les maladies associées au diabète

Réponse	Nombre	Pourcentage%
hypertension artérielle	47	47%
problème cardiaque	19	19%
trouble neurologique	14	14%
mal perforant plantaire	3	3%
problème rénal	3	3%
autres	9	9%
aucun	32	32%

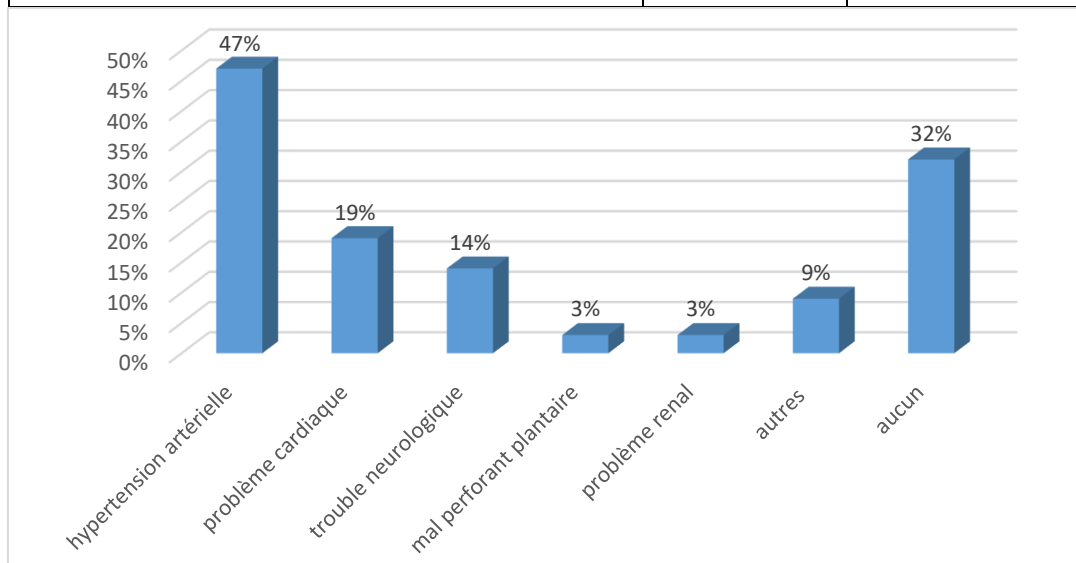


Figure 32' : les problèmes de santé associés au diabète

Commentaire :

- Selon le tableau 32', et la figure 32', un peu que la moitié (47%) des patients diabétiques ont une hypertension artérielle ; (19%) ont des problèmes cardiaques ; (14%) ont des troubles neurologiques ; (3%) ont un mal perforant plantaire ; (3%) ont un problème rénal ; (9%) ont autres problèmes de santé ; et (32%) n'ont aucun problème.

III.3.5. Question 05 : parmi la liste suivante, cochez le (s) médicament (s) que vous prenez pour traiter votre diabète

Tableau 33': les traitements des patients diabétiques type 2

Réponse	Nombre	Pourcentage%
metformine	81	81%
glimepiride	28	28%
Gliclazide	10	10%
glibenclamide	3	3%
repaglinide	10	10%
Acarbose	17	17%
alogliptine/sitagliptine/vidagliptine	23	23%
liraglutide	12	12%
insuline	16	16%

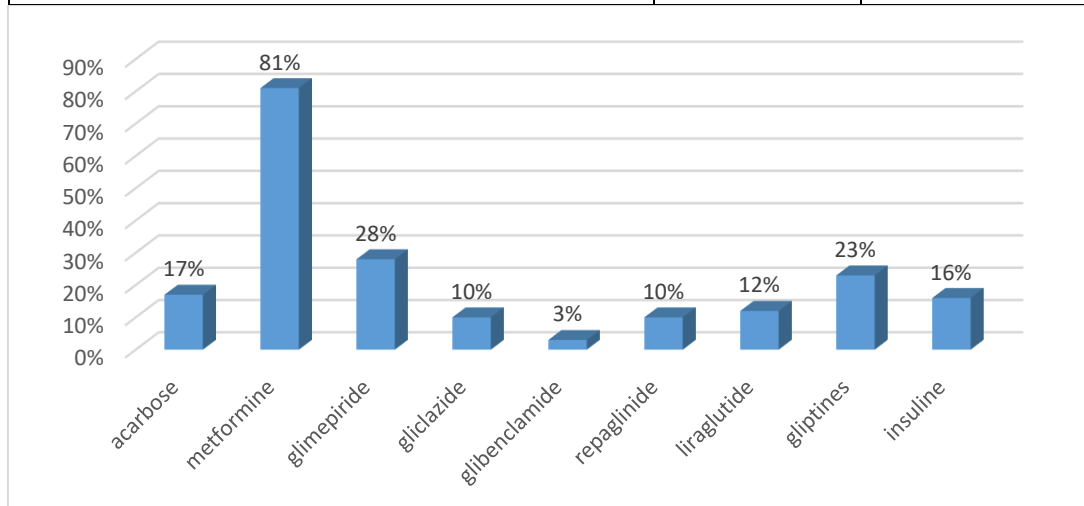


Figure 33': les traitements des patients diabétiques

Commentaire :

- Selon le tableau 33', et la figure 33', la majorité des patients diabétiques type 2 (81%) sont traités par la metformine. Des pourcentages moins sont répartis avec les autres antidiabétiques oraux et l'insuline. (23%) est le pourcentage des patients diabétiques traités par les gliptines ; et (12%) des patients traités par le Liraglutide.

III.3.6. Question 06 : si vous prenez sitagliptine / vidagliptine / alogliptine, lequel vous utilisez ?

Tableau 34': les gliptines les plus utilisés

Réponse	Nombre	Pourcentage%
alogliptine	15	65.22%
sitagliptine	5	21.74%
vidagliptine	3	13.04%
Total	23	100%

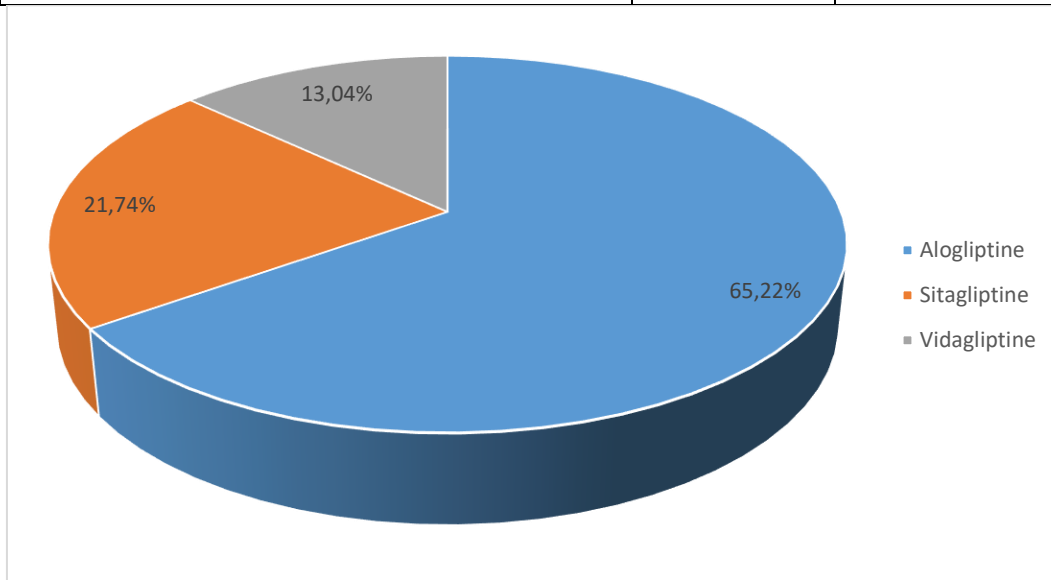


Figure 34': les gliptines les plus utilisés

Commentaires :

- Selon le tableau 34', et la figure 34', la majorité des patients diabétiques traités par les gliptines, (65.22%) ont pris l'alogliptine ; seulement (21.74%) le sitagliptine ; et (13.04%) le vidagliptine.

III.3.7. Question 07 : Est-ce que vous le prenez seul ou on association a d'autres médicaments pour le diabète ?

Tableau 35': le mode de prise des gliptines par les patients

Réponse	Nombre	Pourcentage%
Seul	0	0.00%
En association avec autre antidiabétique oral	14	60.87%
En association avec deux antidiabétiques oraux	6	26.09%
En association avec l'insuline	3	13.04%
TOTAL	23	100%

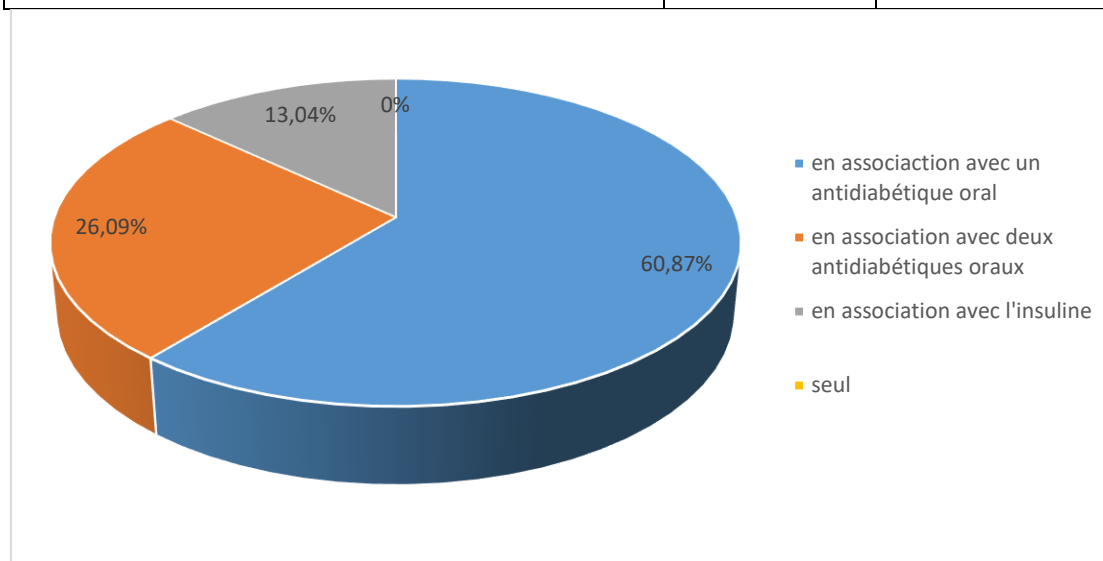


Figure 35': le mode d'utilisation des gliptines par les patients

Commentaire :

- Selon le tableau 20, et la figure 20, la majorité des patients (60.87%) prend les gliptines en bithérapie. (26.09%) sont les patients qui prennent les gliptines en trithérapie ; et (13.04%) qui les pris avec l'insuline.

III.3.8. Question 08 : quels sont les effets indésirables que vous avez rencontré avec ce médicament ?

Tableau 36'. Les effets indésirables des gliptines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
hypoglycémie	3	13.04%
céphalée	6	26.09%
hypersensibilité	4	17.39%
troubles gastro-intestinales	13	56.52%
affections des reins ou des voies urinaires	2	8.69%
autres	1	4.35%
aucun	10	43.48%

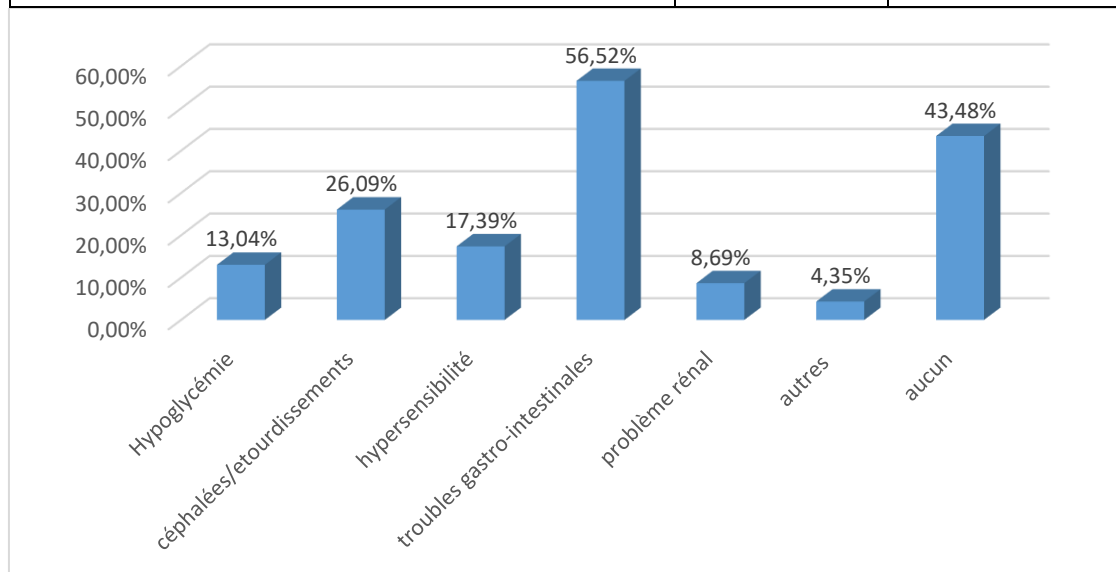


Figure 36': les effets indésirables des gliptines

Commentaire :

- Selon le tableau 36', et la figure 36', les effets indésirables les plus rencontrés avec les gliptines sont les troubles gastro-intestinales (56.52%); les céphalées (26.09%); hypersensibilité (17.39%); hypoglycémie (13.04%); problème rénal (8.69%); et autres effets (4.35%). (43.48%) des patients ont déclarés n'avoir eu aucun effet indésirable.

III.3.9. Question 09 : Où se situe votre Hémoglobine glyquée avant l'utilisation des gliptines ?

Tableau 37' : la valeur de l'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation des gliptines

Réponse	Nombre	Pourcentage%
6.5-7.5	4	17.39%
7.6-8.5	5	21.74%
Au-delà 8.5	14	60.87%
Total	23	100%

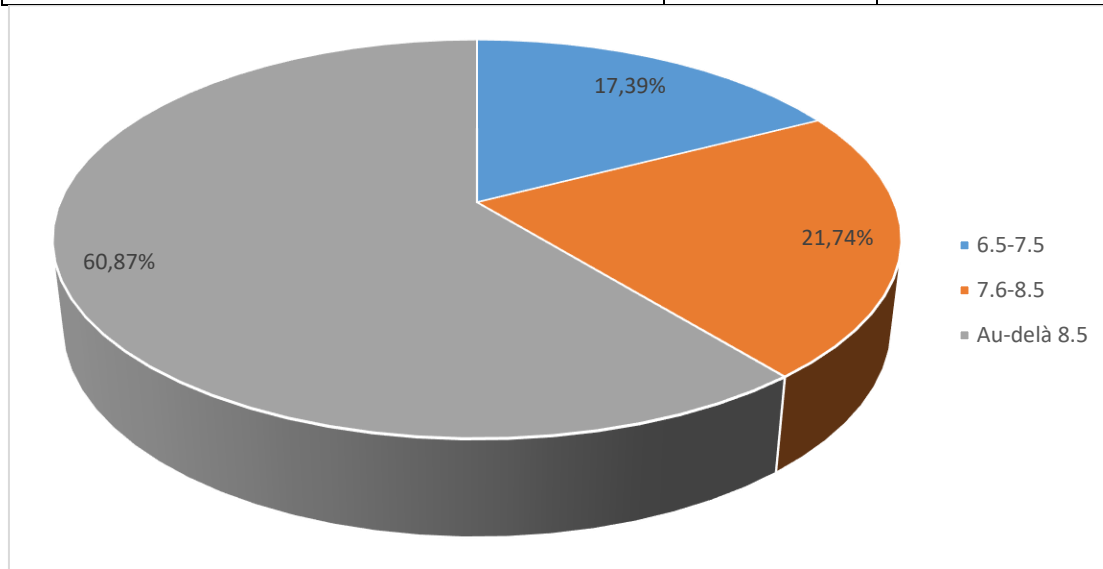


Figure 37' : l'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation des gliptines

Commentaire :

- Selon le tableau 37', et la figure 37', la majorité des patients diabétiques (60.87%) ont déclaré avoir une valeur d'HbA1c au-delà 8.5 avant l'utilisation des gliptines. Un pourcentage de (21.74%) des patients ont une HbA1c entre 7.6 et 8.5 ; et seulement (17.39%) ont un HbA1c entre 6.5 et 7.5.

III.3.10. Question 10 : Où se situe votre Hémoglobine glyquée après 3 mois d'utilisation ?

Tableau 38' : la valeur de l'hémoglobine glycosylée après l'utilisation des gliptines

Réponse	Nombre	pourcentage%
moins de 6.5	8	34.78%
6.6-7.5	10	43.48%
7.6-8.5	4	17.39%
Au-delà 8.5	1	4.35%
Total	23	100%

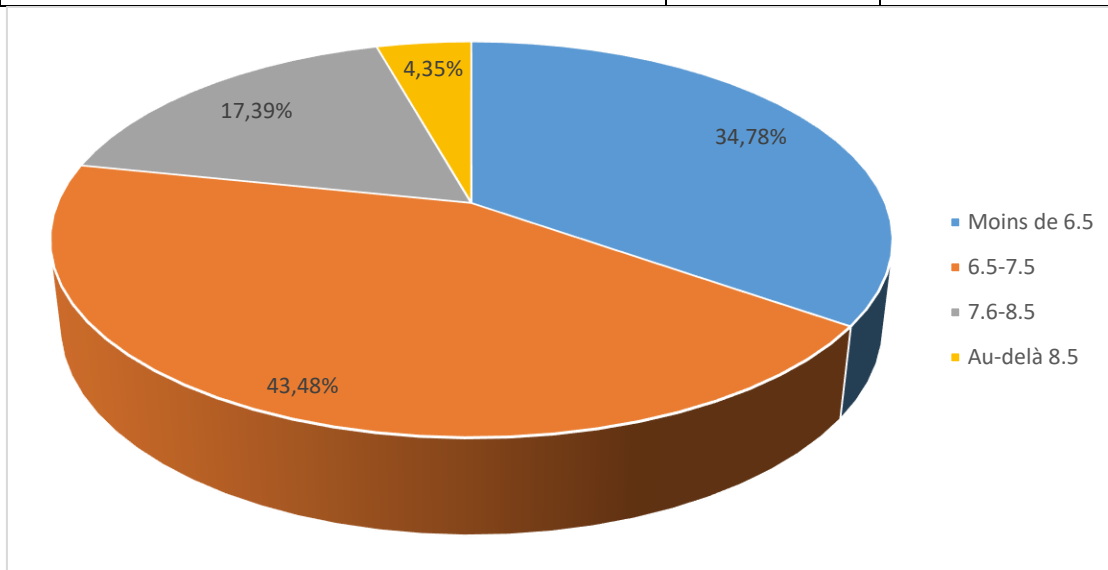


Figure 38' : la valeur de l'hémoglobine glycosylée après l'utilisation des gliptines

Commentaire :

- Selon le tableau 38', et la figure 38', (43.48%) des patient qui ont répondu à nos questions ont déclaré avoir des valeurs d'HbA1c entre 6.5 et 7.5 ; (34.78%) ont un HbA1c inférieur à 6.5 ; (17.39%) entre 7.6 et 8.5 ; et (4.35%) au-delà 8.5.

III.3.11. Question 11 : Les questions suivantes sont réservées aux personnes qui utilisent victoza (Liraglutide). Comment le prenez-vous ?

Tableau 39': le mode d'utilisation de Liraglutide par les patients diabétiques

Réponse	nombre	pourcentage%
Seul	2	16.67%
En association avec un antidiabétique oral	7	58.33%
En association avec deux antidiabétiques oraux	1	8.33%
En association avec l'insuline	2	16.67%
Total	12	100%

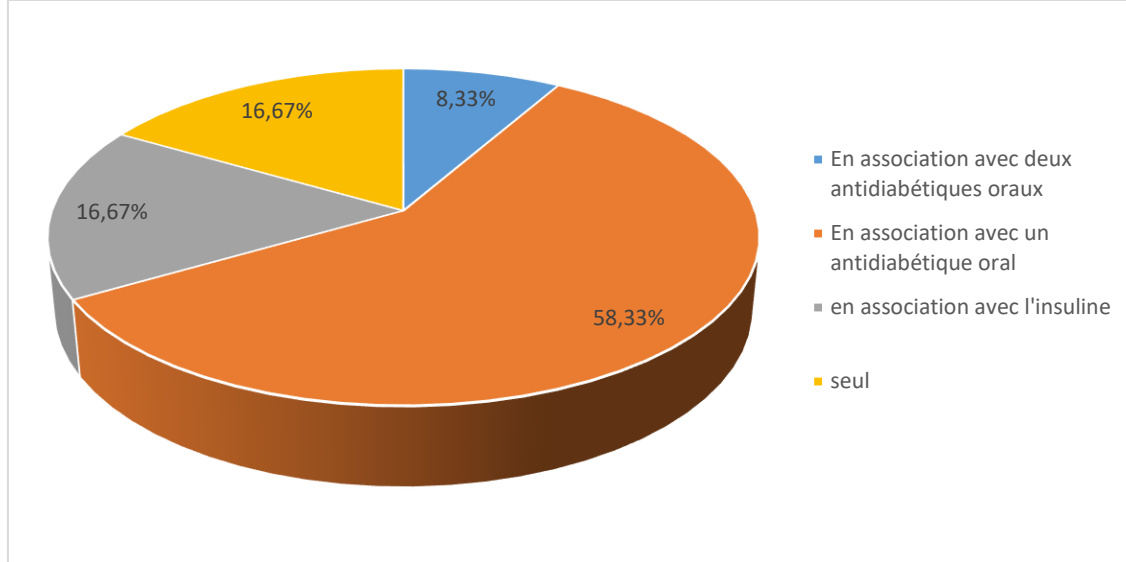


Figure 39': le mode d'utilisation de Liraglutide

Commentaire :

- Selon le tableau 39', et la figure 39', la majorité des patients qui traitent par le liraglutide (58.33%) prennent en bithérapie avec les autres ADO. (16.67%) le prennent avec l'insuline ; (8.33%) avec deux ADO ; et (16.67%) ont le prennent seul.

III.3.12. Question 12 : Quels sont les effets indésirables que vous avez rencontré avec ce médicament ?

Tableau 40': les effets indésirables les plus rencontrés avec le Liraglutide

Réponse	nombre	pourcentage%
Asthénie	6	50%
Réaction cutanée	1	8.33%
Constipation ou diarrhée	7	58.33%
Nausées et vomissements	1	8.33%
Céphalées/ étourdissements	3	25.00%
Autres	1	8.33%

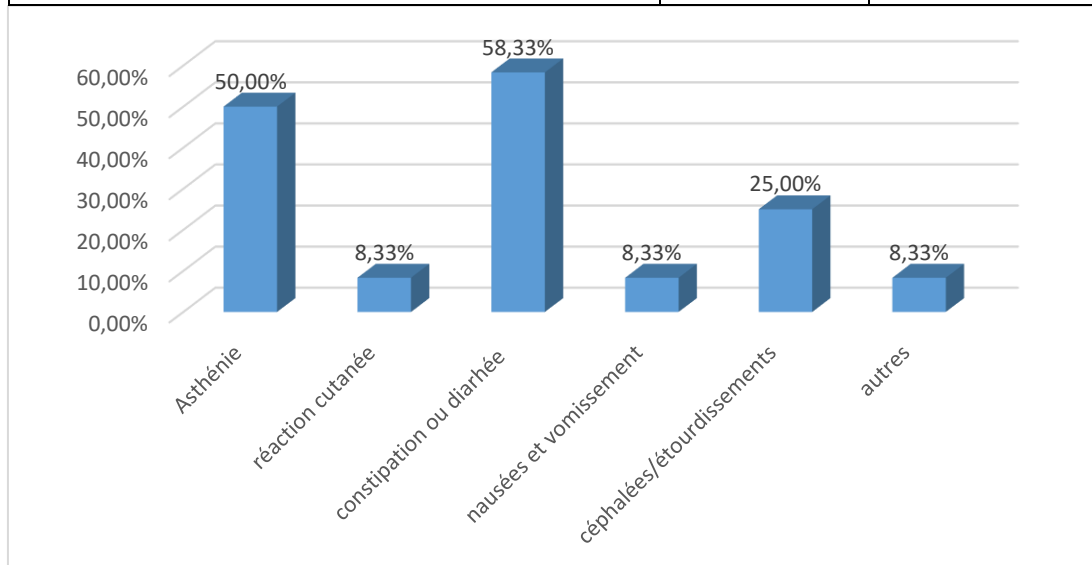


Figure 40': les effets indésirables les plus rencontrés avec le Liraglutide

Commentaire :

- Selon le tableau 40', et la figure 40', (58.33%) des patients sont traités par le Liraglutide ont déclarés avoir des problèmes digestifs (constipation ou diarrhée) ; (50%) souffrent d'asthénie ; (25%) ont des céphalées ; (8.33%) est le même pourcentage pour les nausées et vomissements, les réactions cutanées, et autres effets.

III.3.13. Question 13 : Où se situe votre Hémoglobine glyquée avant l'utilisation du victoza?

Tableau 41': la valeur de l'hémoglobine glycosylée avant l'utilisation du Liraglutide

Réponse	Nombre	Pourcentage%
6.7-7.5	1	8.33%
7.6-8.5	4	33.33%
Au-delà 8.5	7	58.34%
Total	12	100%

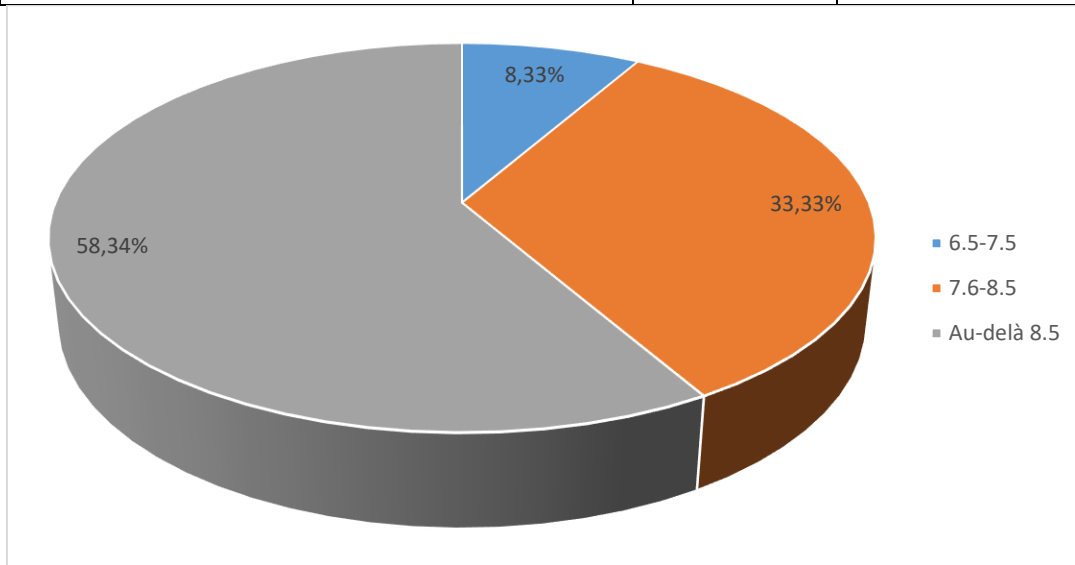


Figure 41': la valeur de l'hémoglobine avant l'utilisation de Liraglutide

Commentaire :

- Selon le tableau 41', et la figure 41', (58.34%) des patients ont déclaré avoir des valeurs d'HbA1c au-delà 8.5 avant l'utilisation de Liraglutide. (33.33%) ont un HbA1c entre 7.6 et 8.5 ; et (8.33%) entre 6.5 et 7.5.

III.3.14. Question 14 : Où se situe votre Hémoglobine glyquée après 3 mois d'utilisation ?

Tableau 42' : les valeurs de l'hémoglobine glycosylées après l'utilisation de liraglutide

Réponse	Nombre	Pourcentage%
moins de 6.5	2	16.67%
6.5-7.5	7	58.33%
7.6-8.5	3	25.00%
Au-delà 8.5	0	0.00%
Total	12	100%

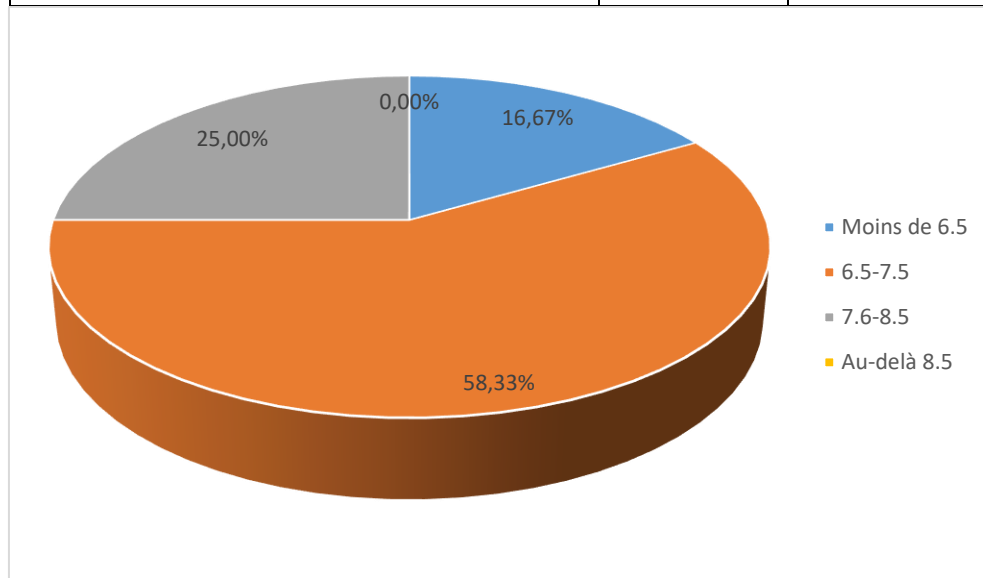


Figure 42' : les valeurs de l'hémoglobine glycosylée après l'utilisation du Liraglutide

Commentaire :

Selon le tableau 42', et la figure 42', la majorité des patients (58.33%) ont déclaré avoir des valeurs d'HbA1c entre 6.5 et 7.5 après l'utilisation de Liraglutide. (25%) ont un HbA1c entre 7.6 et 8.5 ; et (16.67%) moins de 6.5.

III.3.15. Question 15 : Si vous prenez l'un des autres médicaments figurent dans l'image, quel est votre dernier résultat d'hémoglobine glyquée ?

Tableau 43': les valeurs de l'hémoglobine glycosylée chez les patients qui n'ont pas pris les médicaments à effet incrétine

Réponse	Nombre	Pourcentage%
moins de 6.5	11	18.03%
6.5-7.5	20	32.79%
7.6-8.5	26	42.62%
Au-delà 8.5	4	6.56%
Total	61	100%

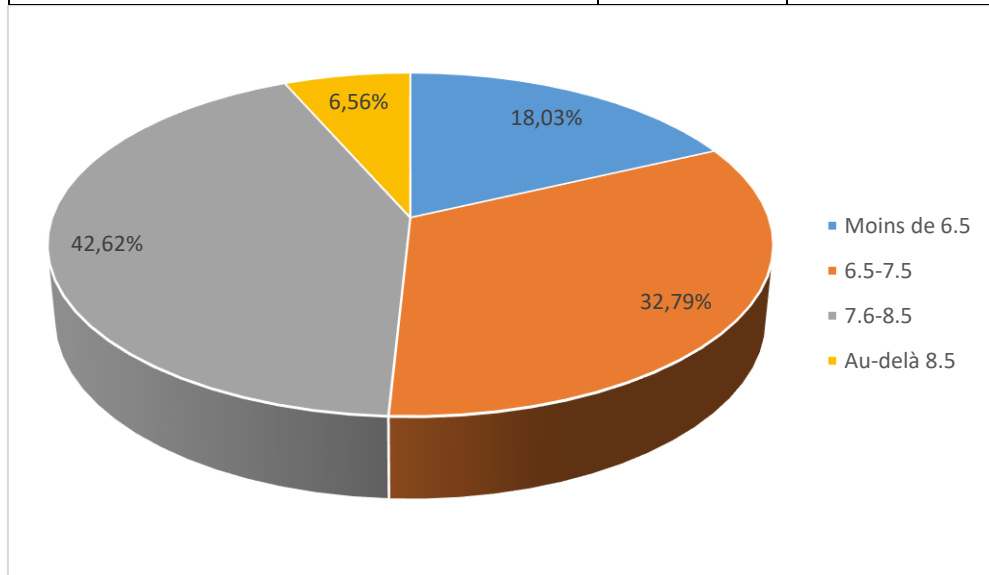


Figure 43': les valeurs de l'hémoglobine glycosylée chez les diabétiques qui n'ont pas pris les médicaments à effet incrétine

Commentaire :

Selon le tableau 43', et la figure 43', (42.62%) des patients diabétiques qui ne sont pas traités par les médicaments à effets incrétine ont déclarés avoir une HbA1c entre 7.6 et 8.5 ; (32.79%) entre 6.5 et 7.5 ; (18.03) inférieur à 6.5 ; et seulement (6.56%) au-delà 8.5.

VI. Discussion

Cette étude est réalisée afin de mettre en évidence la place des médicaments à effet incrétine dans la prise en charge du DT2.

La population étudiée a été répartie en 3 groupes : médecins , pharmaciens et malades diabétiques.

On s'attendait au début de notre travail à des avis négatifs concernant les incrétones, mais nous fumes surprises par un nombre élevé des médecins et des pharmaciens connaissant ces molécules , non seulement pas leurs noms commerciaux mais aussi par leurs propriétés , et effet indésirables , et pour leurs mode d'administration .La majorité des réponses était juste concernant l'utilisation de ces médicaments en bithérapie ce qui est en accord avec les recommandations de la HAS (2013).

Pour la minorité des pharmaciens interrogés qui ne connaissent pas ces molécules ou ne les disposent pas à leurs officines , et qui ont répondu par la rare prescription de ces molécules, on peut expliquer cette réponse par le nombre limité des spécialistes en endocrinologie et diabétologie, ceci concorde avec les résultats de Verbeke dans une thèse de doctorat en médecine (faculté mixte médecine et pharmacie de Rouen) effectuée en 2018 .Les résultats de cette thèse trouve que les médecins généralistes interrogés utilisent faiblement ces traitements en particulier les analogues du GLP-1.

Concernant la prescription des médicaments à effet incrétine par les médecins interrogés, il ressort globalement une large utilisation de ces traitements en particulier pour l'Alogliptine ce qui a été confirmé par les pharmaciens qui affirment sa disponibilité en officine ainsi que les malades par sa consommation. Le niveau de la prescription des médicaments a effet incrétine est moins de 1/5 malades chez la majorité des médecins ce qui est acceptable vue que ces molécules sont nouvelles sur le marché et que leur prescription vient en troisième intention selon la plupart des organismes de santé.

Les cliniciens interrogés ont affirmé que ce qui les incite à prescrire les incrétones c'est la non atteinte d'objectif thérapeutique par les traitements de premier et en deuxième intention ce qui concorde avec les déclarations des malades interrogés traités par les autres classes , l'intolérance ou contre-indication des autres classes ; toujours en rapport avec les recommandations des sociétés savantes ; la neutralité pondérale comme point positive pour les malades en surpoids ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de Mikalowska (2021) qui trouve que les GLP-1RA

provoquent une perte de poids chez les patients traités en raison d'une perte d'appétit, cet effet est observé juste chez les malades obèses, et n'est pas démontré chez les personnes en bonnes santé.

Les réponses des cliniciens et des patients sont en adéquation avec nos recherches bibliographiques quant aux effets secondaires qui sont : les réactions cutanées et hypersensibilité, les troubles gastro-intestinaux.

Les incrétines jouent un rôle très important dans la prise en charge de diabète de type 2 ce qui a été déclaré par les médecins a cause de leurs efficacité et innocuité prouvés par plusieurs études comme ; l'essai VERIFY MATTHEWS (2019), les études SAVOR-TIMI 53 ,TECOS(2012),SHEEN(2015),MOSENZON (2017) ;mais le non remboursement, le cout cher freinent toujours la prescription .

IV.1-Force et limite de travail :

L'utilisation du questionnaire comme outil d'investigation semblait être un choix correct. Car il a permis aux médecins, pharmacien, et patients de donner des réponses bien précises, chose qui n'aurait pas pu être atteinte en élaborant un interrogatoire oral.

Un autre point fort de cette enquête c'est que nous n'étions pas limités du point de vue géographique, notre population cible était distribuée sur différentes Wilayas et appartenait à des secteurs différents. Ce qui nous a permis d'avoir une diversité dans les réponses.

Malheureusement nous avons rencontré quelques limites, à savoir :

- Nous n'avons pu questionner que trente-cinq (35) médecins spécialistes seulement à cause du manque de collaboration sous prétexte qu'ils avaient des consultations.
- Certaines questions n'étaient pas prises en considération soit par absence de connaissance soit par le fait que les questions auraient dû être formulées d'une autre manière.
- Comme tout questionnaire, la subjectivité des réponses affecte le résultat obtenu.

Conclusion

Les mécanismes pathologiques complexes responsables du développement du diabète de type 2 ne sont pas entièrement traités par les médicaments conventionnels, qui sont également associés à des effets secondaires gênants tels que la prise de poids ou l'hypoglycémie.

Les médicaments à effet incrétine sont une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques qui ont des effets modulateurs sur le métabolisme du glucose.

Notre étude montre que les thérapies à base des incrétones constitue un complément précieux à l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, ce qui offre la possibilité de cibler de nombreuses anomalies physiopathologiques associées à la maladie qui ont le potentiel de retarder l'apparition ou de ralentir la progression du diabète.

Selon la déclaration des personnes interrogées, notre étude pratique vient confirmer qu'actuellement les analogues de GLP-1 et les gliptines occupent une place de plus en plus importante dans la prise en charge du diabète en Algérie, malgré le non remboursement de ces derniers. Ce travail nous a permis de conclure que :

- Les limites et les inconvénients des anciens traitements ont incité à une utilisation de plus en plus croissante des médicaments à effet incrétine.
- Les prescripteurs comme les utilisateurs pensent que l'équilibre glycémique (HbA1c) s'est amélioré avec l'utilisation des analogues de GLP-1 et les gliptines.
- L'utilisation des analogues permet un meilleur contrôle glycémique, une réduction des hypoglycémies et une neutralité du poids.

De ce fait, on peut espérer de voir dans un futur proche des analogues du GLP-1 et des gliptines innovants de plus en plus connus et de plus en plus présents sur le marché Algérien avec comme objectif de réduire les risques liés au diabète de type 2 et d'augmenter le nombre de patients qui maintiennent un équilibre glycémique adéquat.

Bibliographie

- (1) Humaine, Membres du Comité d'experts spécialisé Nutrition glucides et santé: état des lieux, évaluation et recommandations Agence française de sécurité sanitaire des aliments 2004
- (2) Métabolisme glucidique Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition 2014, P 451 Elsevier
- (3) P.Louisot biochimie générale et métabolique p 55-111
- (4) C. Benlot-Larcher, N. Blanchouinressources numériques en biologie https://rnbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme_glycolyse consulté le 15/05/2022
- (5) Ressources numériques en biologie https://rnbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme_neoglucogenese consulté le 15/05/2022
- (6) <https://www.aquaportail.com/definition-9755-glycogenolyse.html> 2011 mise à jour 11-10-2021 Aqua Porteil , consulté le 01/06/2022
- (7) Rachdaoui nadia L'insuline : l'amie et l'ennemie dans le développement du diabète sucré de type 2 2021 international journal of molecular science P 1770 VOL 21 issu 5
- (8) Shulman, Max C. Petersen and Gerald I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance 2018 Physiological Reviews P 2133-2223 Vol 98 issu 4
- (9) A half-century of uncertainty Robert L. Rodgers “Glucagon, cyclic AMP, hepatic glucose mobilization”, 15/05/2022, physiological report Consulté à AOUT 2022
- (10) Michel SCHORDERET et collaborateurs « Pharmacologie Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques », 1989.
- (11) Lina Janah, Sasha Kjeldsen, and Nicolai J. Wewer Albrechtsen “Glucagon receptor signaling and glucagon resistance” 5/07/2019.
- (12) IDF Diabetes atlas Chap 01 what is diabetes 2019 P 12-16
- (13) P. Drouin, J.F. Blicke, B. Charbonel, E. Eschwege, P.J. Guillausseau, P.F. Plouin, J.M. Daninos, diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères Diabetes & Metabolism 1999 P 72-83 Paris .

- (14) asbl, Association luxembourgeoise du diabète le guide du diabète asbl, Association luxembourgeoise du diabète
- (15) Society, Royel pharmaceutical BNF, 2020
- (16) OPS/OMS <https://www.paho.org/fr/sujets/diabete> Consulté le 14/03/2022
- (17) IDF ATLAS DIABETES Global picture, 2021, CHAPTER 3 P 32-60
- (18) IDF ATALS DIABETES 2021 P 04
- (19) IDF Diabetes atlas 2021 CH 3 diabetes by region P 74-98
- (20) Shulman, Max C. Petersen and Gerald I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance, 2018 Physiological Reviews P 2133-2223 VOL 98 ISSU 4
- (21) Rajeev Chawla, S. V. Madhu, B. M. Makkar, Sujoy Ghosh, Banshi Saboo, Sanjay Kalra RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus, 2020, Indian J Endocrinol Metab; 24(1): 1–122
- (22) McMillin, J. Michael Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations CHAP 141 blood glucose, 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing
- (23) Stachura, Steven L. Cowart and Max E. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations CHAP 139 GLUCOSORIA 1990
- (24) <https://www.labovialle.com/archives/50-articles-parus-en-2007/107-interets-du-dosage-de-la-microalbuminurie-et-du-rapport-microalbuminuriecreatininurie> ; 2007 ; laboratoire vialle consulté le 20/05/2022
- (25) Fédération des diabétiques.org consulté le 3/04/2022
- (26) SCHEEN, A., RADERMECKER, R., Philips, J. C., Rorive, M., De Flines, J., Ernest, P., & Paquot, N. Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. Revue Médicale de Liège,(2007) 62, 40-6.
- (27) Raharinalona, SA, Razanamparany, T., Raherison, RE, & Rakotomalala, A. (. Prévalences du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2

vus au service d'endocrinologie, Antananarivo. La revue médicale panafricaine,(2020) 36 , 67.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.67.15845>

(28) Magis, D., Geronooz, I., & Scheen, A. . Tabagisme, insulinoresistance et diabete de type 2. Revue Médicale de Liège(2020), 57(9), 575-81.

(29) Tanguy, B., and V. Aboyans. "Dyslipidémie et diabète." Revues Générales Métabolisme (2014): 37-41.

(30) Fery, Françoise et Pautot, Nicolas. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. Revue Médicale de Liège, 2005, vol. 60, no 5-6.

(31) IDF DIABETES ATLAS 2019 chapter 4 diabetes complications and comorbidities p 78-89

(32) Scheen, A., & Giet, D. . Prevention du diabete de type 2: un nouveau defi de sante publique. Revue Médicale de Liège(2005), 60(5-6), 383-90

(33) COLAS, C. Les enjeux de l'annonce diagnostique en diabétologie. Médecine des maladies Métaboliques, 2014, vol. 8, no 6, p. 636-638.

(34) Schlienger, J. L. . La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2: première étape de l'itinéraire. Médecine des maladies Métaboliques(2016) , 10(2), 101-106.

(35) Duclos, M. et Gauter, J.-F. Activité physique et diabète de type 2: Physical activity and type 2 diabetes mellitus. Médecine des maladies métaboliques, 2009, vol. 3, no 1, p. 31-38.

(36) Contre-indications à l'activité physique du Diabète, F. I.. Guide de prise en charge du diabete de type 2 pour l'afrique sub-saharienne. Zanzibar-Tanzanie: Fédération Internationale du Diabète-Région Afrique. (2005)

(37) Rorive, M., Letiexhe, M., Scheen, A., & Ziegler, O. Obesite et diabete de type 2. Revue médicale de liège(2005), 60(5-6), 374-82

(38) BRAILLARD, Olivia et DOS SANTOS BRAGANÇA, A. Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Hôpitaux Universitaires de Genève, 2017.

(39) Braillard, O., & dos Santos Bragança, A. Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Genève: (2005) HUG. Repéré à <https://www.hug.ch>

ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_diabete_t2_pec.pdf.

(40) Magis, D., Geronooz, I., & Scheen, A. Tabagisme, insulinoresistance et diabete de type 2. Revue Médicale de Liège(2002), 57(9), 575-81

(41) Nguyen-Vaillant, M. F. Le carnet de surveillance dans le diabète. Entre usage médical et traces de vie(2010). Revue d'anthropologie des connaissances, 4(4-2).

(42) Wens, J., Sunaert, P., Nobels, F., Feyen, L., Van Crombruggen, P., Bastiaens, H., & Van Royen, P. Diabète sucré de type 2(2007) . Recommandations de bonne pratique, (2005/02).

(43) SCHEEN, A., PAQUOT, N., LETIEXHE, M., & JANDRAIN, B. . Approches pharmacologiques de prévention du diabète de type 2. Médecine et hygiène,(2002) 60.

(44) STUMVOLL, Michael et HÄRING, Hans-Ulrich. Glitazones : effets cliniques et mécanismes moléculaires. Annales de médecine , 2002, vol. 34, n° 3, p. 217-224.

(45) BALFOUR, Julia A. et MCTAVISH, Donna. Acarbose. Drogues , 1993, vol. 46, n° 6, p. 1025-1054.

(46) LOUBATIÈRES, Auguste. Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants. Archives Internationales de Physiologie, 1946, vol. 54, no 2, p. 174-177..

(47) CHEN, Miao, HU, Cheng, et JIA, Weiping. Pharmacogénomique des glinides. Pharmacogénomique , 2015, vol. 16, n° 1, p. 45-60.

(48) Scheen, A. J. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. Médecine des maladies Métaboliques(2018), 12(1), 22-30.

(49) Scheen, A., Radermecker, R., Philips, J. C., & Paquot, N. . Les incretinomimetiques et incretinopotentiators dans le traitement du diabete de type 2. Revue médicale suisse,(2007) 3(122), 1884-1886.

(50) Berdi, F., Ifezouane, J., Tadlaoui, Y., Zakariya, I., & Lamsaouri, J. Mise au point sur le traitement de diabète type 2 Managment of type 2 diabetes.

(51) Buysschaert M., Diabétologie Clinique. bruxelles: DeBoeck. 2011.

- (52) Vaubourdolle M., Médicament. Le moniteur internat.2013.
- (53) Société Francophone de Diabète 2012consulté la 10/04/2022
- (54) Vialettes B, Raccach D., les analogues de l'insuline. Paris .John Libbey.2006.
- (55) H ,Hanne et heise ,Tim .Une revue des propriétés pharmacologiques de l'insuline dégludec et de leur pertinence clinique .pharmacocinétique clinique.2014,vol.53,n 9 p.787-800.
- (56) vidal, 97ème éd., FRANCE: 2021.
- (57) Duclos M, Activité physique dans le diabète de type 2 EMC - Traité de Médecine Akos 2018 ;13(1) :1-8
- (58) Berdi, F., Ifezouane, J., Tadlaoui, Y., Zakariya, I., & Lamsaouri, J. Mise au point sur le t - L'insulinothérapie
- (59) Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. . Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. Actualités pharmaceutiques(2014), 53(541), 23-28.
- (60) Comité de pratique professionnelle de l'American Diabetes Association ; 9. Approches pharmacologiques du traitement glycémique : Normes de soins médicaux pour le diabète—2022 . Soins du diabète 1er janvier 2022 ; 45 (Supplément_1) : S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
- (61) NCHAP 3 Jens Juul Holst, Laerke Smidt Gasbjerg, and METTE Marie Rosenkilde . The role of incretins on insulin function and glucose homeostasis ENDOCRINE SOCIETY 2021 P 162
- (62) CHAP 3 Gough, Stephen. Handbook of incretin-based therapies in type 2 diabetes 2016
- (63) Virraly M., Kevorkian J-P., Guillausseau. P-J.Incrétines incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et Sang Thombose Vaisseaux 2008 P 453-461 VOL 9
- (64) Egan, Josephine M ; Kim, Wook;. «The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment,» *HHS Author Manuscripts* , vol. 60, n° 14, p. 470–512, 2008 Dec.

- (65) Jared Rosenberg, Jeremy Park, Joon Young Kim, Jordan Jacob, , Lorin Donovan, and Priya Desai, "Incretin Hormones: Pathophysiological Risk Factors and Potential Targets for Type 2 Diabetes," 2021 *obes metab syndr*, vol. 30, no. 3, pp. 233-247,.
- (66) Adya Pramusita, Aseel Marahleh, Elizabeth Bradely, Fumitoshi Ohori, Hideki Kitaura, Itaru Mizoguchi, Jinghan Ma, Kayoko Kanou, Ria Kinjo, Saika Ogawa, Takahiro Noguchi, Yasuhiko Nara, , and «effect of incretin-related diabetes drugs on bone formation and bone resorption». 2021
- (67) Bryan, Rhyley <https://www.handlebar-online.com/articles/what-are-dpp-iv-enzymes/> 2020, «handlebar», Consulté le 13/ 04 /2022.
- (68) A. Fritsche , B. Finan D. D'Alessio , D.J. Drucker , F. Gribble , H.J. Grill , J.F. Habener , J.J. Holst, J.J. Meier , MA Nauck , D. Perez-Tilve, , P.R. Flatt , S.R. Bloom , TD Müller, et W. Langhans , «glucagon-like peptide-1», 2019 *Mol Metab*, vol. 30, pp. 72-130.
- (69) J of Diabetes Invest, Volume: 1, Issue: 1-2, Pages: 8-23, First published: 22 April 2010
- (70) A. GAUDRIOT, «Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 et les analogues du GLP-1 en thérapeutique,» ;2013.
- (71) Itamar Raz. Simona Cernea, «thyrapy in the early stage: incretins» 2011, *Diabetes Care PMC*, vol. 34, n°12, p. 264-271.
- (72) Bernard. Thorens, "gluco-incretin hormones in insulin secretion and diabetes," 2003,*la revue médecine science*, vol. 19, pp. 860-863,.
- (73) Féry, F. the incretin effect: a new therapeutic in type 2 diabetes 2007
- (74) I.Debaty, L.Villaret, M.Muller S.Halimi, «Les nouveaux traitements du diabète de type 2: quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents,» 22 08 2008.
- (75) Anita Kabahizi, Briana Wallace , Dominic Chau Eun-Sang Hwang, Kevin W. Williams, Linh Lieu, et Yanbin Dong , "Signalisation du peptide de type glucagon-1 (GLP-1) dans le

cerveau : des circuits neuronaux et du métabolisme à la thérapeutique," 2022, *Br J Pharmacol*, vol. 149, no. 4, pp. 600-624.

(76)vidal, 97ème éd., FRANCE: 2021, 2021.

(77)Asteria Luzardo-Álvarez, Carlos Bendicho-Lavilla, Francisco J. Otero-Espinar, Iria Seoane-Viaño, «Fighting type 2 diabetes: Formulation strategies for peptide-based therapeutics,» 2022, *acta pharm*, vol. 12, n° 12, pp. 621-636,.

(78)David Tweedie, Dong Seok Kim, Hee Kyung Kim, Ho-Il Choi, Jin Jung, , Julie A. Mattison, Kelli L, Nigel H. Greig Vaughan, et Yazhou Li, «Pharmacokinetics of Exenatide in nonhuman primates following its administration in the form of sustained-release PT320 and Bydureon,» 2019, scientific report.

(79)Alexa King, Camille B Carroll, Christine Girges, Dilan Athauda, Grace Auld, Huw Morris, Kashfia Chowdhury, Kate Maclagan, Marisa Chau, Michele T Hu, Monty, Nirosen Vijiaratnam, Patricia Limousin, Simon Skene, Steve Hibbert, «Exenatide once weekly over 2 years as a potential disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a multicentre, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, phase 3 trial: The 'Exenatide-PD3' study,» 2021, *BMJ open*, vol. 11, n° 15.

(80)Alexander Benet, Anna Schwendeman, April Kim, Jukyung Kang, Rose Ackermann, Santhanakrishnan Srinivasan, Steven Schwendeman, Troy Halseth, «the effect of PH and excipients on exenatide stability in solution,» 2021, *pharmaceutics*, vol. 13, n° 18,.

(81) Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Déclaration de consensus de l'American Association of Clinical Endocrinologists et de l'American College of Endocrinology sur l'algorithme complet de prise en charge du diabète de type 2 — résumé 2016 . *Endocr Pratique* . 2016 ; 22

(82) résumé des caractéristiques de produit .org consulté 10/5/2022

(83) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006.

- (84) Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther* 81: 761-767, 2007.
- (85) Sharma, Surendra Kumar, et al. "Ténégliptine dans la gestion du diabète sucré de type 2." *Diabète, syndrome métabolique et obésité : cibles et thérapie* 9 (2016) : 25
- (86) Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions de *liege* 63.2(2008).
- (87) Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Découverte de 17 gliptines en 17 ans de recherche pour le traitement du diabète de type 2 : un aperçu synthétique. *Interface chimie-biol.* 2014 ; 4 (3):137–162.
- (88) Scheen, André, and L. F. Van Gaal. "Le médicament du mois. Sitagliptine (Januvia): incretinopotentiateur indique comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2." *Revue Médical.*
- (89) Croxtall, Jamie D., et Susan J. Keam. « Vildagliptin ». *Drugs* 68, n° 16 (1 novembre 2008): 2387-2409.
- (90) Minze MG, Klein MS, Terrell BT. Saxagliptine et metformine en association fixe pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte. *Clin Med Insights Endocrinol Diabète.* 31 juillet 2013.
- (91) KREMPF, M. Étude de la saxagliptine sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 (Étude SAVOR-TIMI 53): les résultats. *Médecine des maladies métaboliques*, 2014, vol. 8, no 1, p. 61-64 .
- (92) Saisho Y. Benzoate d'alogliptine pour la gestion du diabète de type 2. *Vasc Gestion des risques sanitaires* 10 avril 2015..
- (93) Doupis J. Linagliptin : du banc au chevet. *Drug Des Devel Ther.* 5 mai 2014.
- (94) Gutch, Manish et al. "Gemigliptine: nouvelle gliptine prometteuse pour le diabète sucré de type 2." *Journal indien d'endocrinologie et métabolisme* 21.6 (2017).

- (95) Sharma, Surendra Kumar, et al. "Ténégliptine dans la gestion du diabète sucré de type 2." Diabète, syndrome métabolique et obésité : cibles et thérapie 9 (2016)
- (96) Nishio, Shinya, Mariko Abe et Hiroyuki Ito. "Anagliptine dans le traitement du diabète de type 2 : innocuité, efficacité et acceptabilité par les patients." Diabète, syndrome métabolique et obésité : cibles et thérapie 8 (2015)
- (97) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011
- (98) S. Singh, H.Y. Chang, T.M. Richards, J.P. Weiner, J.M. Clark, J.B. Segal, « Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study », *JAMA internal medicine*, vol. 173, no 7, 2013, p. 1-6
- (99) Faillie JL, Babai S, Crepin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2013.
- (100) Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study *BMJ* 2014; 348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2780> (Published 24 April 2014) Cite this as: *BMJ* 2014
- (101) Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2366> (Published 15 April 2014) Cite this as: *BMJ* 2014
- (102) A. J . Scheen. Gliptines, sécurité cardio-vasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Revue Médicale Suisse* 2015 .
- (103) National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID4369359,Sitagliptin" *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sitagliptin> consulté le 01/09/2022

(104)National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 6918537,Vildagliptin" *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galvus> consulté le 01/09/2022

(105)National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID11450633,Alogliptin" *PubChem*, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alogliptin> consulté le 01/09/2022

ANNEXES

Plan des annexes :

NUMERO	TITRE
Annexe I	Questionnaire Cliniciens
Annexe II	Questionnaire Pharmaciens
Annexe III	Questionnaire patients diabétiques
Annexe IV	Stratégie thérapeutique cas de monothérapie insuffisante (VIDAL)
Annexe V	Mésures hygiéno-diétitiques et education du patients diabétique HAS 2020

Annexe I
Questionnaire
Cliniciens

Univesité Saad Dahleb _Blida _

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Enquête auprès des cliniciens habilité à prescrire les antidiabétiques :

Les nouveaux traitements de diabète type 2

Docteur,

Dans le cadre d'une recherche universitaire ,nous établis ce questionnaire pour mettre en évidence la place des incrétines dans la prise en charge de diabète de type 2 .Et nous vous demandons de bien vouloir répondre aux quelques questions suivantes .

Nous vous remercions vivement de votre participation !

Veillez Tracer une croix dans la /les case(s) correspondante (s) à votre choix

Question 01 : Etes-vous ?

Médecin endocrinologue.

Médecin interniste.

Question 02 : De quelle région ?

.....

Question 03 : Est-ce que vous connaissez les médicaments antidiabétiques de la classe des incrétines ?

Oui.

Non.

Question 04 : Avez-vous déjà prescrits une molécule appartenant à cette classe ?

Oui.

Non.

Question 05 : Si oui, quelles sont les molécules que vous avez prescrites ?

.....

Question 06 : Connaissez -vous d'autres molécules de cette classe ?

.....

Question 07 : A quelle fréquence vous prescrivez ces médicaments ?

- Plus de 1/5 malades.
- De 1/5 à 1/10 malades.
- De 1/10 à 1/20 malades.
- De 1/20 à 1/50 malades.
- De 1/50 à 1/100 malades.

Question 08 : Qu'est ce qui vous incite à prescrire ces molécules ?

- Objectifs thérapeutiques non atteint.
- Intolérance ou contre-indication des autres classes.
- Durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant.
- Protection cardiovasculaire.
- Neutralité pondérale.
- Autre.

Question 09 : Quels sont les effets indésirables que vous observés chez les patients que vous traitez avec ces molécules ?

- Réaction cutanée.
- Troubles de la fonction rénale ou hépatique.
- Pancréatite.
- Aucun.

Autres.

Question 10 : Quels sont les interactions que vous redoutiez avec ces molécules ?

Les inducteurs enzymatiques.

Les inhibiteurs enzymatiques.

Les sulfamides.

L'insuline.

Sintrom.

Question 11 : Sur 10 patients traités par ces molécules, combien estimeriez -vous avoir atteint les objectifs thérapeutiques attendus ?

1/10 malades.

2/10 malades.

3/10 malades.

4/10 malades.

5/10 malades.

6/10 malades.

7/10 malades.

8/10 malades.

9/10 malades.

10/10 malades.

Question 12 : Sur quels paramètres sont-ils efficaces ?

HBA1c.

Glycémie à jeun.

Glycémie post prandial.

Poids.

Question 13 : Si votre réponse incluse l'HbA1c, quel est l'intervalle de diminution de celle -ci ?

≤ 0.5 .

De 0.5 à 1.5.

≥ 1.5 .

Question 14 : Si votre réponse à la question 3 est non, qu'est -ce que vous empêche de les prescrire ?

Coutent chers.

Effets indésirables sévères.

Non remboursables.

Manque de renseignements.

Question 15 : A votre avis, qu'est-ce que cette nouvelle a apporté de plus dans le traitement de diabète ?

.....

Annexe II
Questionnaire
Pharmaciens

Univesité Saad Dahleb _Blida _

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Enquête auprès des pharmaciens et les cliniciens habilité à prescrire les antidiabétiques :

Dans le cadre d'une recherche universitaire, Nous établis ce questionnaire pour mettre en évidence la place des incrétines dans la prise en charge de diabète de type 2 .Et nous vous demandons de bien vouloir répondre aux quelques questions suivantes .

Nous vous remercions vivement de votre participation !

Veillez Tracer une croix dans la/les case(s) correspondante (s) à votre choix

Question 1: Etes-vous ?

- Docteur en pharmacie
- Étudiant en pharmacie
- Étudiant en médecine
- Auxiliaire de vente
- Auxiliaire de vente

Question 2: De quelle région?

.....

Question 3: Est-ce que vous connaissez la famille des incrétines?

- Oui
- Non

Question 04 : Avez-vous l'une de ces molécules à la pharmacie?

- Alogliptine
- Sitagliptine

Vildagliptine

Liraglutide

Question 05: Si vous en disposez pas dans votre officine, pourquoi ?

Non prescrit

Non disponible

Coûtent cher

Non remboursable

Question 06 : Si vous en disposez dans votre officine, quel est le niveau de dispensation de ces médicaments?

Quotidiennement

De temps en temps

Rarement

Jamais

Question 07 : Si le niveau de délivrance est rare, quelles seraient selon vous les raisons?

Non remboursable

Cher

Non prescrit

La tolérance

Question 08 : Ces nouveaux traitements du diabète sont prescrits généralement ?

Monothérapie

Biothérapie

Trithérapie

Question 09 : Quels effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par cette famille?

- Pancréatite aiguë
- Réaction cutanée
- Hypoglycémie
- Rhinopharyngite
- Pemphigoïde bulleuse
- Je ne sais pas

Question 10: Connaissez-vous des interactions médicamenteuses avec cette famille?

- Oui
- Non

Question 11: Si oui, donné un exemple

- Hypoglycémie avec les sulfamides
- Hypoglycémie avec l'insuline
- Interaction avec sintrom

Question 12: Est-ce que les médicaments à effet incrétines peuvent être utilisés au cours de la grossesse et de l'allaitement?

- Oui
- Non

Question 13: Est-ce qu'ils peuvent provoquer des hypoglycémies?

- Oui
- Non

Annexe III
Questionnaire
Patients diabétiques

Université Saad Dahleb _Blida_

Faculté de médecine

Departement de Pharmacie

Enquête auprès des patients diabétiques type 2:

Dans le cadre d'une mémoire d'exercice pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie ,
Une étude a été initiée sur la prise en charge de diabète type 2.

Nous vous remercions vivement de votre participation !

Veillez Tracer une croix dans la /les case(s) correspondante (s) à votre choix

Question 01: Vous êtes de quelle région?

.....

Question 02: Etes-vous un homme ou une femme?

Femme

Homme

Question 03: Quel âge avez-vous ?

18-30

30-40

40-50

50-60

Au delà 60

Question 04: Avez-vous d'autres problèmes de santé liés au diabète?

Hypertension artérielle

Problème cardiaque

Trouble neurologique

- Mal perforant plantaire
- Problème rénal
- Autres
- Aucun

Question 05: Parmi la liste suivante, cochez le (s) médicament (s) que vous prenez pour traiter votre diabète

- Metformine
- Glimépiride
- Gliclazide
- Glibenclamide
- Repaglinide
- Acarbose
- Alogliptine /Sitagliptine /Vildagliptine
- Liraglutide
- Insuline

Question 06: Si vous prenez sitagliptine / vildagliptine / alogliptine, lequel vous utilisez ?

- Alogliptine
- Sitagliptine
- Vildagliptine

Question 07: Est-ce que vous le prenez seul ou en association à d'autres médicaments pour le diabète ?

- Seul
- En association avec autre anti-diabétique oral
- En association avec deux anti-diabétiques oraux
- En association avec l'insuline

Question 08: Quels sont les effets indésirables que vous avez rencontrés avec ce médicament ?

- Hypoglycémie
- Céphalée
- Hypersensibilité
- Troubles gastro-intestinaux
- Affections des reins ou des voies urinaires
- Autres
- Aucun

Question 09: Où se situe votre Hémoglobine glyquée avant l'utilisation des gliptines ?

- 6.5-7.5
- 7.6-8.5
- Au-delà 8.5

Question 10: Où se situe votre Hémoglobine glyquée après 3 mois d'utilisation ?

- Moins de 6.5
- 6.6-7.5
- 7.6-8.5
- Au-delà 8.5

Question 11: Les questions suivantes sont réservées aux personnes qui utilisent victoza (Liraglutide). Comment le prenez-vous ?

- Seul
- En association avec un antidiabétique oral
- En association avec l'insuline

Question 12: Quels sont les effets indésirables que vous avez rencontrés avec ce médicament ?

- Asthénie
- Réaction cutanée
- Constipation ou diarrhée
- Nausées et vomissements
- Céphalées/étourdissements
- Autres

Question 13: Où se situe votre Hémoglobine glyquée avant l'utilisation du victoza ?

- 6.7-7.5
- 7.6-8.5
- Au-delà 8.5

Question 14: Où se situe votre Hémoglobine glyquée après 3 mois d'utilisation ?

Moins de 6.5

- 6.5-7.5
- 7.6-8.5
- Au-delà 8.5
-

Question 15: Si vous prenez l'un des autres médicaments figurent dans l'image, quel est votre dernier résultat dhémoglobine glyquée ?

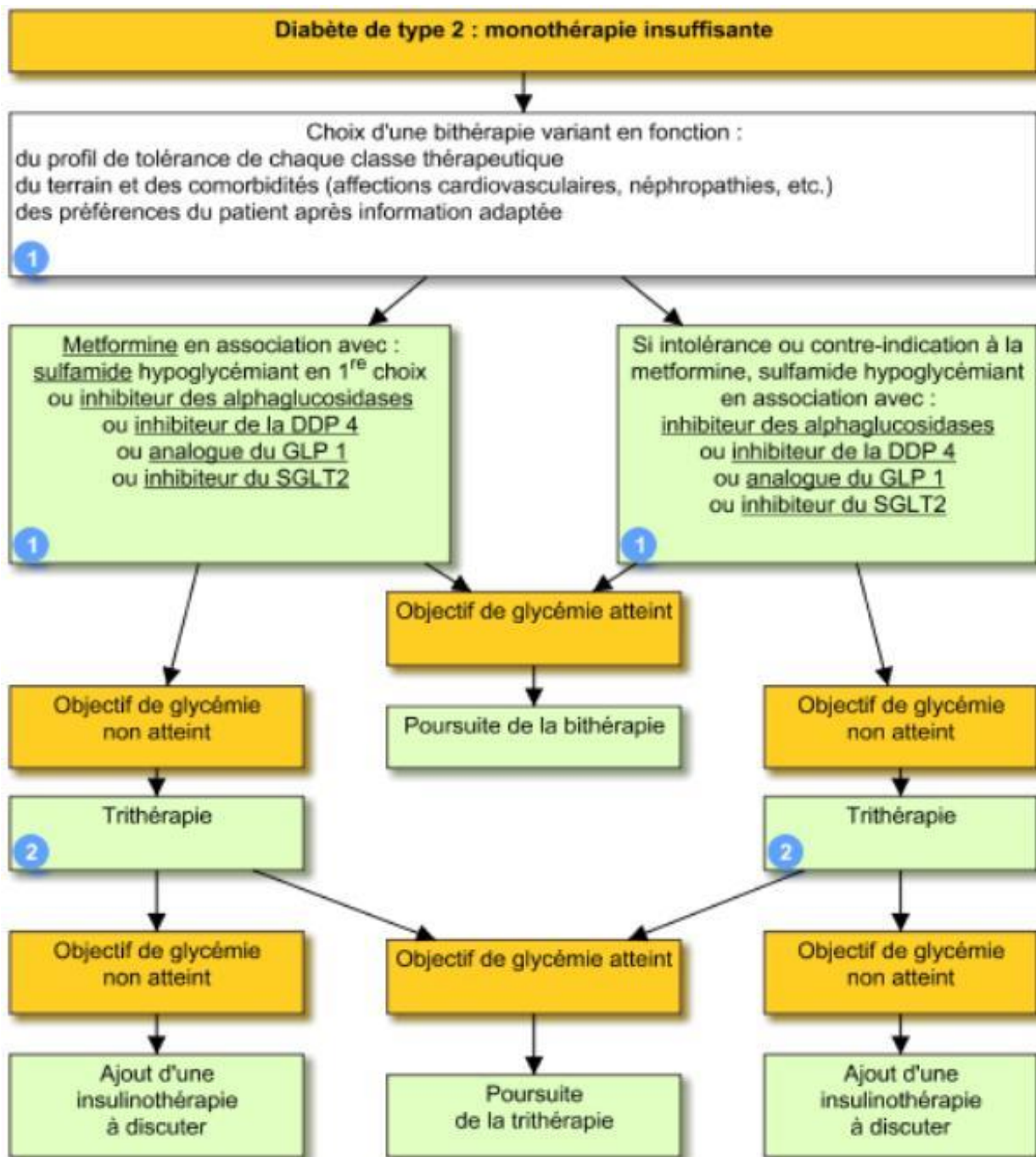
Moins de 6.5

6.5-7.5

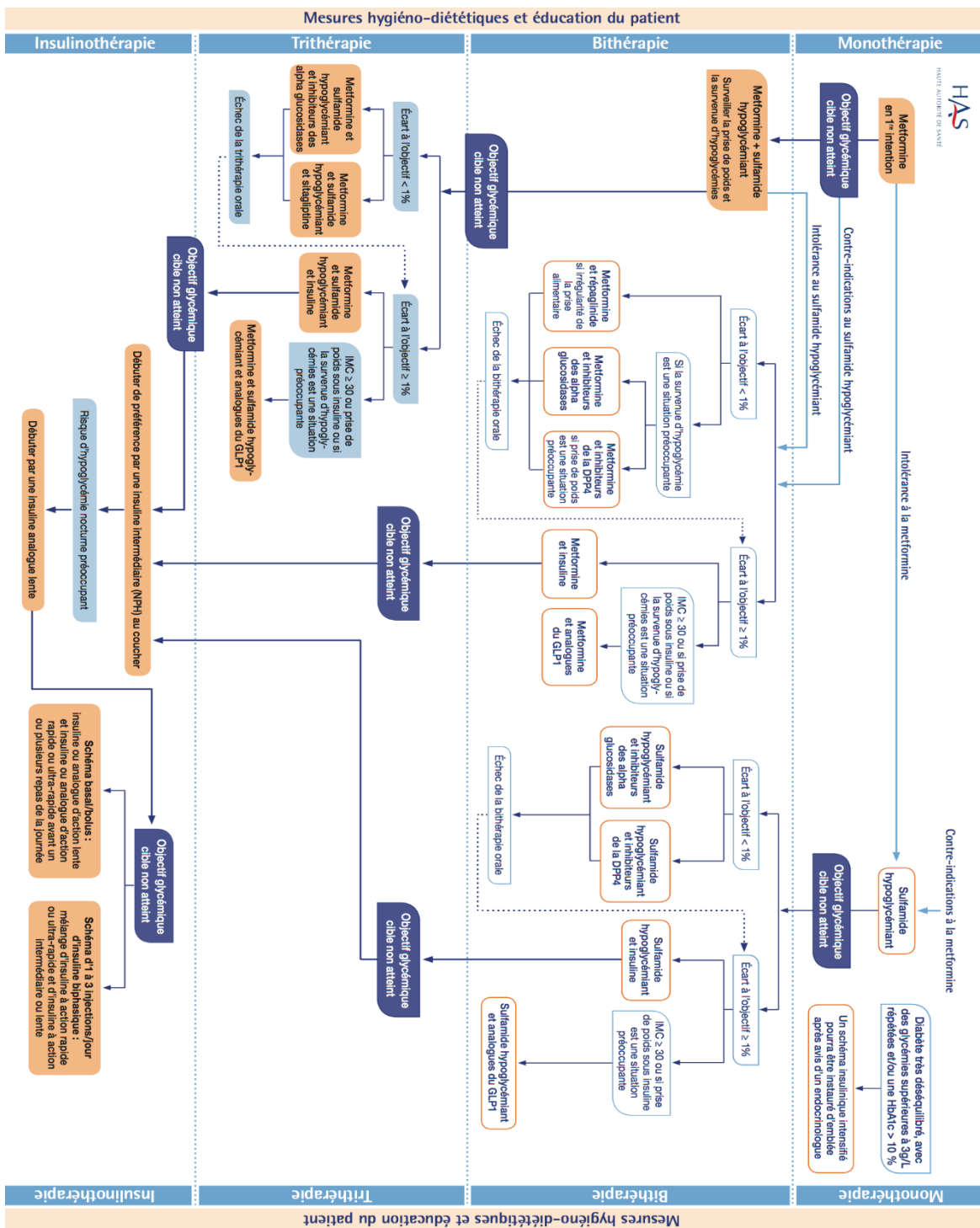
7.6-8.5

Au-delà 8.5

Annexe IV : Stratégie thérapeutique cas de monothérapie insuffisante (VIDAL)



Annexe V : Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patients diabétique HAS 2020



Résumé

Les mécanismes pathologiques complexes responsables du développement du DT2 ne sont pas entièrement traités par les médicaments conventionnels, qui sont également associés à des effets indésirables, tels que la prise de poids ou l'hypoglycémie. Deux types de thérapie à base des incrétines sont actuellement utilisées : les incrétinomimétiques (GLP-1RA) qui se lient à des récepteurs spécifiques et imitent l'action du GLP-1 naturel et les amplificateurs d'incrétines (IDDP-4) qui dégradent les hormones incrétines et prolongent ainsi leur activité. Les deux offrent des avantages importants par rapport des agents précédents. En plus de l'efficacité hypoglycémiante prouvée, ils favorisent la perte de poids en induisant la satiété, inhibent la sécrétion du glucagon avec maintien des mécanismes de contre-régulation et présentent des avantages cardiovasculaires, tout en ayant un profil de risque faible. Il est important de noter que des études à court terme ont montré que les incrétines/thérapies à base d'incrétines protègent les cellules bêta (en améliorant la prolifération et la différenciation cellulaire et en inhibant l'apoptose) et stimulent leur fonction (en recrutant les cellules bêta dans le processus de sécrétion et en augmentant la biosynthèse/sécrétion d'insuline). Ces médicaments ont la possibilité d'interférer avec la progression de la maladie si ils sont utilisées comme intervention précoce, lorsqu'une masse/fonction de cellules bêta suffisantes peut encore être préservée ou restaurée.

Abstract

The complex pathological mechanisms responsible for development of type 2 diabetes are not fully addressed by conventional drugs, which are also associated with inconvenient side effects such as weight gain or hypoglycemia. Two types of incretin-based therapies are now in use: incretin mimetics (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists that bind specific receptors and mimic the action of natural GLP-1) and incretin enhancers (inhibitors of the enzyme that degrade the incretin hormones and thus prolong their activity). Both offer important advantages over previous agents. In addition to the proven glucose-lowering efficacy, they promote weight loss (or are weight neutral) by slowing gastric emptying and inducing satiety, inhibit glucagon secretion with maintenance of counterregulatory mechanisms, and exhibit cardiovascular benefits, while having a low risk profile. Importantly, short-term studies have shown that incretins/incretin-based therapies protect β -cells (by enhancing cell proliferation and differentiation and inhibiting

apoptosis) and stimulate their function (by recruiting β -cells to the secretory process and increasing insulin biosynthesis/secretion). These therapies have the opportunity to interfere with the disease progression if used as an early intervention, when enough β -cell mass/function can still be preserved or restored.

الملخص

لا يتم التعامل مع الآليات المرضية المعقدة المسؤولة عن تطور مرض السكري من النوع 2 بشكل كامل من خلال الأدوية التقليدية ، والتي ترتبط أيضاً بآثار جانبية غير مريحة مثل زيادة الوزن أو نقص السكر في الدم. يتم الآن استخدام نوعين من العلاجات القائمة على الإنكريتين: محاكيات الإنكريتين) ناهضات مستقبلات تشبه الجلوكاجون 1 [GLP-1] والتي تربط مستقبلات معينة وتحاكي عمل GLP-1 الطبيعي (ومحسّنات الإنكريتين) مثبطات الإنزيم التي تحط من هرمونات الانكريتينات وبالتالي إطالة نشاطها. (كلاهما يقدم مزايا مهمة على الوكلاء السابقين. بالإضافة إلى الفعالية المثبتة في خفض الجلوكوز ، فإنها تعزز فقدان الوزن (أو محايدة الوزن) عن طريق إبطاء إفراغ المعدة والحث على الشبع ، وتثبيط إفراز الجلوكاجون مع الحفاظ على آليات التنظيم المضادة ، وتظهر فوائد القلب والأوعية الدموية ، مع وجود ملف تعريف منخفض المخاطر. الأهم من ذلك ، أظهرت الدراسات قصيرة المدى أن العلاجات القائمة على الإنكريتين / الإنكريتين تحمي خلايا بيتا (عن طريق تعزيز تكاثر الخلايا وتمايزها وتثبيط موت الخلايا المبرمج) وتحفيز وظيفتها (عن طريق تجنيد خلايا بيتا لعملية الإفراز وزيادة تخليق الأنسولين الحيوي / إفرازه). تتمتع هذه العلاجات بفرصة التدخل في تطور المرض إذا تم استخدامها كتدخل مبكر ، حيث لا يزال من الممكن الحفاظ على كتلة / وظيفة خلية كافية أو استعادتها.