

## Liste des abréviations

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
Ac	anticorps
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	antidiabétique oral
ASAT/ALAT	aspartate/ alanine aminotransférase
CHU	centre hospitalo-universitaire
CST	coefficient de saturation de la transferrine
DPP-IV	dipeptidyl peptidase de type 4
DT2	Diabète de type 2
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
GGT	gamma glutamyl transpeptidase
GLP-1	glucagon like peptide -1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hémoglobine glyquée
HDL/LDL	lipoprotéine de haute densité/ basse densité
HFE	<i>High Iron Fer</i> , gène responsable de l'hémochromatose génétique
HOMA-B	<i>homeostasis model assessment of <math>\beta</math> cell</i>
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment of insulin résistant</i>
HTA	hypertension artérielle
IMC	indice de masse corporelle (poids (kg)/ taille <sup>2</sup> (m)) en kg/m <sup>2</sup>
PAL	phosphatase alcaline
SEM	erreur standard à la moyenne
TDM	tomodensitométrie
UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>

# **Plan**

## **INTRODUCTION**

## **MÉTHODES**

## **RÉSULTATS**

- 1. Description de la population initiale**
- 2. Traitement à la sortie d'hospitalisation**
- 3. Devenir à 6 mois**
- 4. Devenir à 12 mois**
- 5. Facteurs prédictifs**

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## **ANNEXES**

- 1. Annexe 1**
- 2. Annexe 2**

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique qui se définit par une hyperglycémie provoquée par l'installation progressive d'une insulinorésistance au niveau des tissus périphériques et de l'altération de la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas (1). La diminution de la masse des cellules  $\beta$  de causes multiples et l'anomalie de leur fonction vont conduire à une insulinopénie relative puis avérée (2).

La prévalence est en nette augmentation dans la population mondiale en lien avec une augmentation de la sédentarité, d'un régime alimentaire riche en énergie, de l'obésité et de l'espérance de vie (3). La prévalence mondiale du diabète est estimée à 437 millions de personnes en 2030, soit 7,7% de la population (4). L'étude ENTRED réalisée en France en 2007 par l'Assurance Maladie retrouve une prévalence de 4,4% soit 2,9 millions de personnes traitées par hypoglycémiants (5).

Le DT2 entraîne également des dépenses de santé conséquentes qui sont elles aussi en augmentation du fait de l'augmentation de la prévalence de la maladie et de l'amélioration de la prise en charge des patients. Il existe des coûts directs liés à la prise en charge pour les hospitalisations, la prise en charge des urgences, les consultations médicales, le coût du traitement médical du diabète et ses complications. Selon les différentes études dans la population, ce coût était estimé à environ 9,7 milliards d'euros par an en Grande Bretagne en 2011, avec une estimation à 16,8 milliards d'euros en 2036 (6). Il existe par ailleurs des dépenses indirectes liées à la perte de « productivité » des patients, cette pathologie touchant des personnes en âge de travailler. Une étude de l'American Diabetes Association (ADA) retrouve une perte de revenus estimée à 4,7 milliards d'euros par an en lien avec l'absentéisme au travail (7).

L'histoire naturelle de l'évolution de cette maladie est une aggravation progressive de la glycémie qui entraîne une augmentation progressive du nombre de traitements oraux puis injectables dont l'insuline qui paraît inéluctable lorsque la dégradation définitive de la production d'insuline par la cellule  $\beta$  survient (8,9).

Cette dégradation de la production d'insuline est aggravée par un phénomène réversible, la glucotoxicité qui se caractérise par la diminution de la production d'insuline devant une hyperglycémie chronique (10).

Elle survient dès une hyperglycémie modérée à 1,1 g/L (11). Ce phénomène est associé à la lipotoxicité qui est une diminution de la production d'insuline en lien avec une accumulation d'acides gras libres, également réversible (12). Ces phénomènes sont associés et la lipotoxicité ne semble pouvoir survenir qu'après la glucotoxicité, on peut alors parler de glucolipotoxicité (13).

La prise en charge médicamenteuse d'un DT2 va donc comporter plusieurs étapes avec la mise en place d'une monothérapie puis d'une bithérapie voir une trithérapie avant une éventuelle insulinothérapie selon les recommandations de la HAS (14). Cependant il n'y a pas de recommandation française précise pour la prise en charge lors de la découverte de diabète de type 2 déséquilibré c'est-à-dire avec une hyperglycémie sévère ( $>2,5$  g/L) ou lorsque le patient présente des symptômes comme un syndrome polyuro-polydipsique ou un amaigrissement. Il est indiqué que l'avis d'un diabétologue est nécessaire ainsi que l'introduction rapide d'un traitement (15). Une hospitalisation peut être indiquée pour mettre en place le traitement ainsi qu'une surveillance rapprochée. En effet, le risque de complication comme le coma hyperosmolaire ou l'acidocétose est alors augmenté (16).

Les recommandations de l'Association Américaine du Collège des Endocrinologues et le Collège Américain des Endocrinologues (AACE/ACE) sont d'introduire un traitement par insuline et de diminuer les doses pour les patients présentant une hyperglycémie symptomatique dans la cadre d'une découverte de diabète de type 2 (17). L'ADA et l'EASD recommandent également un traitement par insuline pour les patients symptomatiques avec une décroissance progressive des doses avec en relais un traitement par antidiabétiques oraux (ADO) (18). Cette prise en charge va se faire en milieu hospitalier.

Lors du suivi au long cours, le traitement par insuline est généralement poursuivi, entre 1 et 4 injections d'insuline par jour. Le traitement par insuline sera éventuellement diminué voire arrêté dans le suivi au long cours, selon le contrôle glycémique et l'objectif fixé. Ce traitement nécessite l'éducation du patient aux techniques d'auto-surveillance glycémique et à l'injection d'insuline pour qu'il soit autonome et en sécurité ou un passage infirmier à domicile. Il est associé au risque d'hypoglycémie et à la prise de poids. Il a été montré qu'un traitement par insuline a un coût plus important qu'un traitement par ADO dans une étude américaine avec un surcoût estimé de 219 € par mois ce qui comprend le traitement et le matériel

associé mais surtout le suivi médical plus intensif (19). De plus, un traitement par insuline peut entraîner un reclassement dans certaines professions en lien avec le risque d'hypoglycémies. Certaines professions sont alors « interdites ». Une étude montre qu'il y a une diminution des revenus pour les patients lorsqu'un traitement par insuline est introduit par rapport à tous les traitements par ADO en comparaison (20). Une étude comparant des patients diabétiques de type 2 traités par insuline par rapport à des patients traités par ADO retrouve une diminution de la qualité de vie sur des domaines comme la santé pour les patients traités par insuline (21). Ceci est d'autant plus important que le diagnostic du DT2 se fait de plus en plus chez des sujets jeunes et que le traitement va être mis en place pour le reste de la vie du patient.

Par ailleurs, des études récentes ont montré qu'une insulinothérapie intensive et précoce dans l'histoire d'un DT2 déséquilibré avec une glucolipotoxicité installée pouvait permettre une rémission glycémique définie par une absence de traitement pouvant aller de 1 à 2 ans. Cela est dû à une amélioration de la fonction de la cellule  $\beta$  lors de la réversibilité de la glucotoxicité et de la lipotoxicité. Une étude multicentrique réalisée en 2008 dans des groupes parallèles montre un meilleur taux de rémission immédiat mais aussi à 1 an après insulinothérapie intensive de courte durée chez des patients ayant une découverte récente d'un DT2 avec une HbA1c moyenne >9,5%. Le taux de rémission à un an est de 51% à un an pour les patients ayant reçu un traitement par pompe à insuline, bien supérieur aux patients traités par ADO. Cette rémission est associée à une meilleure fonction de la cellule  $\beta$  mise en évidence par la méthode HOMA-B (22). Une méta-analyse réalisée en 2012 retrouve une amélioration de la fonction de la cellule  $\beta$  et un taux de rémission à 1 an de 46% après traitement par insulinothérapie intensive de courte durée chez des patients récemment diagnostiqués (23). Cependant, il n'y a pas eu d'étude réalisée avec un traitement par insuline en association ou un relais par traitement antidiabétique oral/ analogue du GLP-1 qui montrerait un bénéfice de l'insulinothérapie intensive de courte durée sur le devenir du traitement des patients et l'escalade thérapeutique attendue lors de l'évolution de la maladie. Ce qui est également montré dans ces études, c'est que tous les patients ne vont pas tous répondre de manière identique. Une étude retrouve comme facteur prédictif le comportement du patient envers sa maladie, tel que sa vision positive ou négative de sa maladie, sa capacité à s'intéresser au diabète, croire à l'importance de la prise

en charge et son adhésion au traitement (24). Mais tous les facteurs prédictifs ne sont pas identifiés comme notamment l'importance des changements nutritionnels ou d'activité physique mis en place.

De plus, il est nécessaire de mettre en place un traitement hypoglycémiant dès la découverte de la maladie. Des études antérieures ont montré que le contrôle précoce de la glycémie permet de réduire la survenue des complications mais également de la mortalité (25). Le suivi à 10 ans des patients de la cohorte UKPDS montre que le bénéfice initial du contrôle de la glycémie perdure au fil des années même après l'arrêt de l'étude, faisant apparaître l'idée d'une « mémoire glycémique » (26). Cette notion rend donc nécessaire la prise en charge précoce des patients diabétiques.

Dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU d'Angers, lors de la découverte d'un DT2 avec un déséquilibre glycémique majeur sans acidose chez un patient, un traitement par insulinothérapie intensive en continu de courte durée est mis en place. Après normalisation des glycémies et de la glucotoxicité, un relais pas ADO/ analogue de GLP-1 est réalisé.

L'objectif de ce travail est d'évaluer cette pratique clinique habituelle du service en étudiant le devenir des patients ayant bénéficié d'une insulinothérapie intensive de courte durée lors de la découverte d'un DT2 avec une déséquilibre glycémique majeur, à 6 mois et 12 mois après l'hospitalisation et d'évaluer les facteurs prédictifs de réponse à cette prise en charge.

## MÉTHODES

Une étude ouverte monocentrique, observationnelle prospective de notre pratique clinique a été réalisée. Les patients inclus dans l'étude sont les patients ayant une découverte récente de diabète qui n'ont jamais reçu de traitement antidiabétique, hospitalisés dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU d'Angers, entre janvier 2014 et décembre 2015.

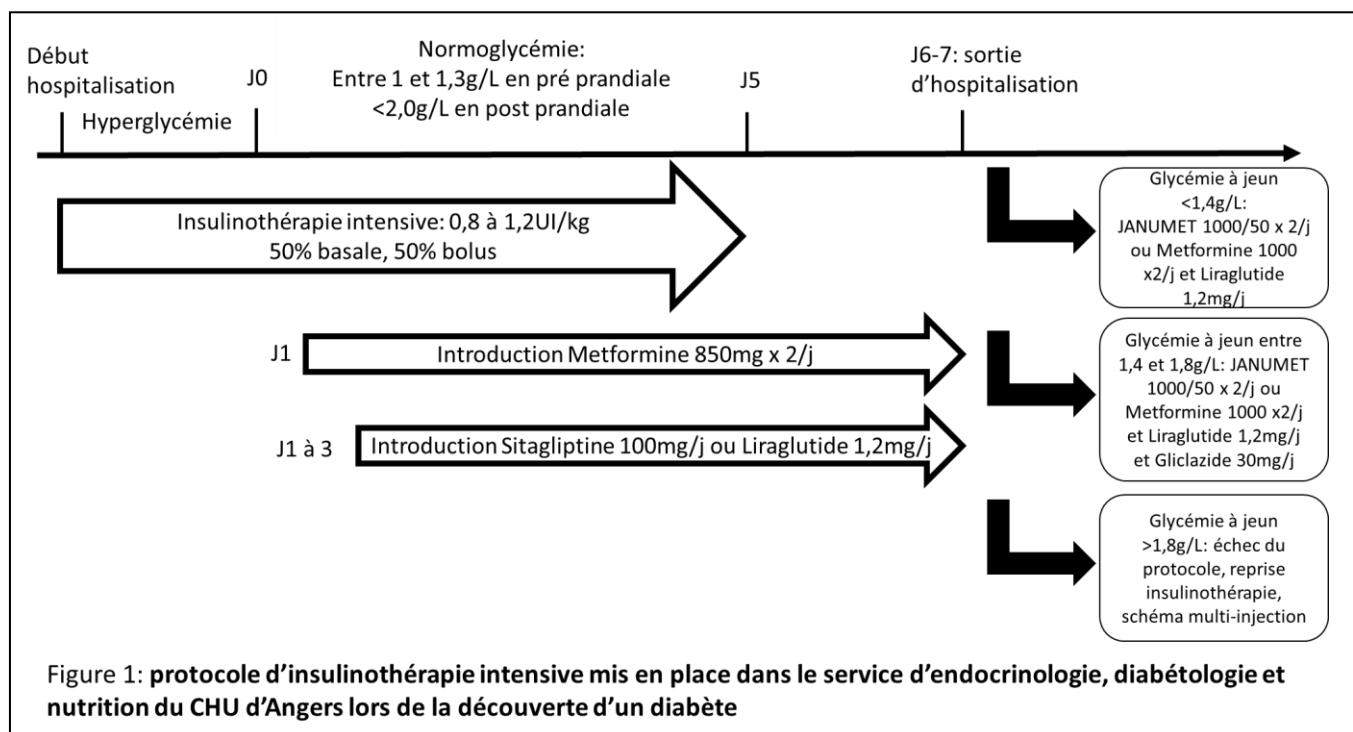
Les critères d'inclusion sont : patient majeur, HbA1c supérieure ou égale à 9%, présence d'au moins un critère en faveur d'un syndrome métabolique défini par la fédération internationale du diabète (27) (HTA et/ou HDLc bas et/ou stéatose hépatique connue). Les critères d'exclusion sont : présence d'une acidose avec un pH inférieure à 7,30, une contre-indication à la prise d'ADO/ analogue de GLP-1, un diabète cortico-induit. Les patients recevaient un formulaire d'explication de la prise en charge effectuée lors de l'hospitalisation (Annexe 1) puis une lettre d'information incluant la possibilité de refuser la suite du recueil de leurs données leur a été transmise (Annexe 2). La mise en place de ce protocole a été faite en accord avec la maison de la recherche du CHU d'Angers.

Durant l'hospitalisation du patient, une insulinothérapie intensive de courte durée est mise en place. Dès le premier jour d'hospitalisation, le patient reçoit de l'insuline par injection continue à la pompe sous-cutanée. Le traitement est débuté entre 0,8 et 1,2 UI/kg/24h répartie en 50% de basal et 50% réparti en 3 bolus pour les repas. Les doses d'insuline sont ensuite ajustées selon les glycémies du patient avec pour objectif une glycémie en préprandiale entre 1 et 1,3 g/L et inférieur à 2 g/L en postprandiale. Une fois atteint la normoglycémie, le traitement est poursuivi pendant 5 jours complets en normoglycémie (mêmes critères) puis l'insuline est interrompue. La metformine est introduite dès le premier jour de normoglycémie à 850 mg, 2 fois par jour, le traitement est diminué si la tolérance digestive est mauvaise. Entre J1 et J3 de normoglycémie, un traitement par inhibiteur des DPP-IV est introduit, Sitagliptine 100 mg/j (seul inhibiteur de DPP-IV référencé au CHU d'Angers lors du début de l'étude) ou un traitement par analogue du GLP-1, Liraglutide à 0,6 mg/j (seul analogue de GLP-1 avec une injection par jour référencé au CHU d'Angers) puis 1,2 mg/j si l'IMC est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>. Le lendemain de l'arrêt du traitement par insuline, si la

glycémie est entre 1,4 et 1,8g/L, un traitement par sulfamide hypoglycémiant est ajouté, du Gliclazide est introduit. Si la glycémie est supérieure à 1,8 g/L, la prise en charge est considérée comme un échec et un traitement par insuline basale et prandiale est introduit en association avec la metformine. Le patient rentre à domicile après 24 à 48 heures de surveillance sous ADO/ analogue de GLP-1 seul si succès (Figure 1).

Le patient bénéficie également pendant le séjour de consultations diététiques, d'une éducation thérapeutique individualisée. Il est également éduqué à l'auto-surveillance glycémique en cas de traitement par sulfamide.

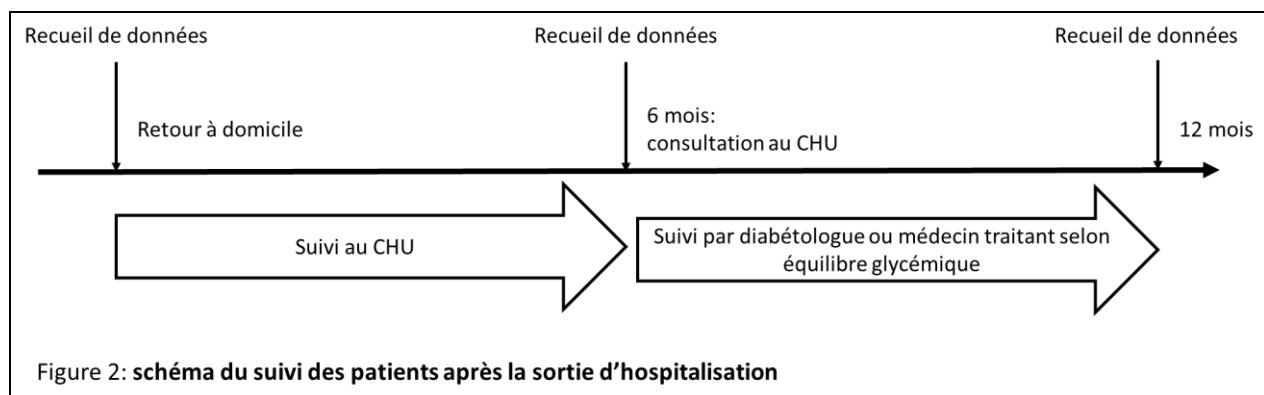
Lors de sa sortie, le patient reçoit un traitement combiné de metformine et inhibiteur des DPP-IV, JANUMET 1000/50mg en deux prises par jour ou Metformine 1000mg en deux prises par jour et du Liraglutide 1,2mg/j en injection sous-cutanée, associé ou non à un sulfamide hypoglycémiant selon les glycémies du patient (Figure 1). Une prescription d'un lecteur de glycémie est également faite pour la réalisation d'une glycémie le matin à jeun et en cas de risque d'hypoglycémie (sulfamides ou insuline). Il est également remis au patient le numéro de téléphone du service et des infirmières d'éducation qu'il peut contacter si besoin.



Lors de l'hospitalisation, sont recueillis le poids, la taille, l'IMC, le tour de hanche et le tour de taille. Un bilan initial est réalisé : HbA1c, bilan lipidique (Cholestérol total, LDL-c, HDL-c, triglycéride), créatinémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL), recherche d'auto-anticorps (anti-GAD, anti-IL6, anti-insuline), bilan martial (fer sérique, ferritine, transferrine et CST), hémogramme, calcémie. Une imagerie abdominale par échographie ou par TDM (si patient non échogène) est réalisée à la recherche d'une stéatose hépatique.

Le patient est revu en consultation simple à 3 mois dans le service hospitalier puis à 6 mois pour la réalisation d'une nouvelle mesure de l'HbA1c, et une consultation médicale avec mesure du poids, de l'IMC, des tours de taille et de hanche. Le traitement médicamenteux est recueilli. Une adaptation du traitement est faite lors de ces consultations si nécessaire, à la discrétion du diabétologue.

Le patient est ensuite suivi par le médecin traitant une fois l'objectif atteint d'HbA1c ou par un diabétologue si l'objectif glycémique n'est pas atteint. Le traitement est adapté à la discréption du médecin, selon les recommandations. Un an après l'hospitalisation, l'HbA1c, le traitement en cours et le poids du patient sont recueillis auprès du patient ou du médecin généraliste après accord du patient par enquête téléphonique (figure 2).



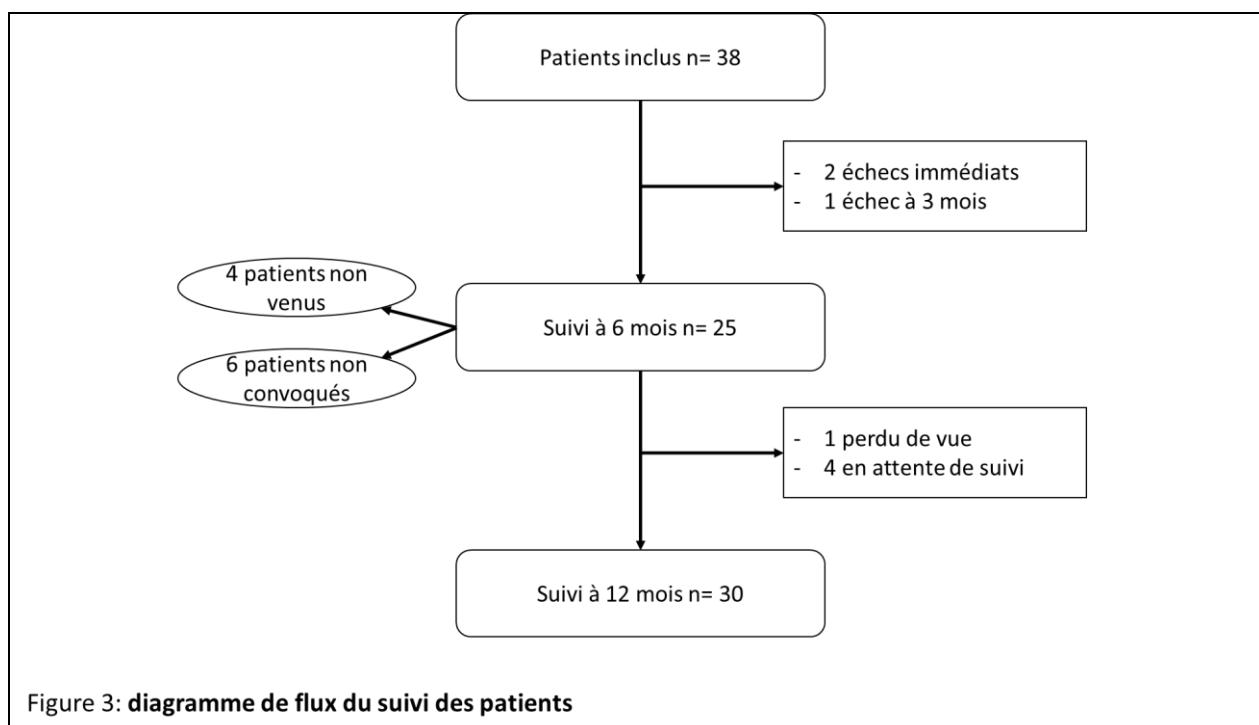
Le critère de jugement principal est l'absence de traitement par insuline 12 mois après la sortie d'hospitalisation. Les critères de jugement secondaires sont la présence ou l'absence d'un traitement par insuline à 6 mois de suivi, la perte de poids.

Les analyses statistiques sont effectuées par le logiciel Excel. Sont calculés les pourcentages, les moyennes et les écart-types avec Excel. Les graphiques ont été faits à partir du logiciel Prism version 6.0 (Graph Pad Software Inc., San Diego, Etats-Unis). Les moyennes et les écarts à la moyenne sont calculés avec Prism.

# RÉSULTATS

## 1. Description de la population initiale

Sur la période de janvier 2014 à décembre 2015, 38 patients présentant les critères d'inclusion ont été hospitalisés dans le service d'endocrinologie du CHU d'Angers. Parmi ces patients, 2 patients ont été sortis de l'étude pour échec du protocole dès la fin du traitement par insuline lors de l'hospitalisation initiale. Il y a eu un seul échec à 3 mois de suivi. Lors du suivi à 6 mois, 24 patients ont été vus en consultation au CHU. Six patients n'ont pas été convoqués à la sortie d'hospitalisation, 4 patients ne sont pas venus malgré une convocation. Les données d'un patient ont pu être recueillies auprès de son médecin traitant. Entre la période du suivi à 6 mois et 12 mois, il n'y a pas eu d'échec. Il y a eu un perdu de vue durant cette période (pas de médecin traitant connu, patient injoignable). Quatre patients n'ont pas encore atteint l'échéance du suivi à 12 mois (Figure 3).



Lors de l'inclusion, la population a un âge moyen de 48,2 ans, de 19 à 71 ans, et comporte 63% d'homme. Le poids moyen est de 95 kg et un IMC de 32,5 kg/m<sup>2</sup>, de 21,6 à 48 kg/m<sup>2</sup>. L'HbA1c moyenne à l'inclusion

était de 12,1%. Dix-huit patients (47%) avaient une perte de poids lors de la découverte du diabète. La perte de poids moyenne était de 11 kg pour les patients concernés (de 4 à 60 kg). Il existait une hypertension artérielle connue pour 11 des 38 patients inclus. Le taux de HDLc moyen était bas à 0,39 g/L. Sur les 31 imageries réalisées à la recherche de lésion hépatique, 18 sont positives : 13 patients présentent une stéatose hépatique, 3 patients présentent une hépatomégalie, 1 patient présente un angiome hépatique et 1 autre une lésion d'allure bénigne. Sur les 27 patients ayant bénéficiés de la recherche d'anticorps, 3 ont des anticorps anti-ilot de Langerhans, 1 des anticorps anti-GAD, aucun n'a d'anticorps anti-insuline. La durée moyenne d'hospitalisation est de 9 jours. Sur le plan du bilan des complications, 14 patients avaient une augmentation de la microalbuminurie dans un contexte de déséquilibre glycémique majeure, aucun patient ne présentait de signe de neuropathie. (Tableau I).

**TABLEAU I : DESCRIPTION DE LA POPULATION INITIALE**

<b>AGE (ANNEE)</b>	48,2 (+/-13,1)
<b>HBA1C INITIALE (%)</b>	12,1 (+/- 1,5)
<b>RATIO HOMME/FEMME</b>	24/38 (63%)
<b>POIDS (KG)</b>	95,8 (+/- 23,5)
<b>PATIENTS AYANT PERDUS DU POIDS</b>	18/38 (47%)
<b>POIDS MOYEN AVANT SYNDROME CARDINAL (KG)</b>	101 (+/- 23,2)
<b>IMC (KG/M<sup>2</sup>)</b>	32,5 (+/- 7,2)
<b>IMC AVANT SYNDROME CARDINAL (KG/M<sup>2</sup>)</b>	34,3 (+/- 7,0)
<b>TOUR DE TAILLE (CM)</b>	108,6(+/- 14,0)
<b>TOUR DE HANCHE (CM)</b>	110,7(+/- 17,0)
<b>HTA CONNU</b>	11/38 (0,30%)
<b>HDL (G/L)</b>	0,39 (+/- 0,31)
<b>LDL (G/L)</b>	1,27 (+/- 0,46)
<b>TRIGLYCERIDE (G/L)</b>	2,05 (+/- 1,27)
<b>PRESENCE DE LESION HEPATIQUE</b>	18/31 (58%)
<b>PRESENCE AC ANTI-ILOT/ANTI-GAD/ ANTI-INSULINE</b>	3/27 (11%) / 1/27 (3,7%) / 0/27 (0%)
<b>ASAT/ ALAT/PAL (UI/L)</b>	43 (+/- 26) / 66(+/- 51) / 95 (+/- 119)
<b>CREATINEMIE (μMOL/L)</b>	65,3 (+/- 13,2)
<b>MICRO ALBUMINURIE &gt; 30 MG/24H</b>	14/36 (39%)
<b>DUREE HOSPITALISATION (JOURS)</b>	9,3 (+/- 1,7)
<b>LES DONNEES SONT REPRESENTEES EN MOYENNE +/- ECART TYPE</b>	

## 2. Traitement à la sortie d'hospitalisation

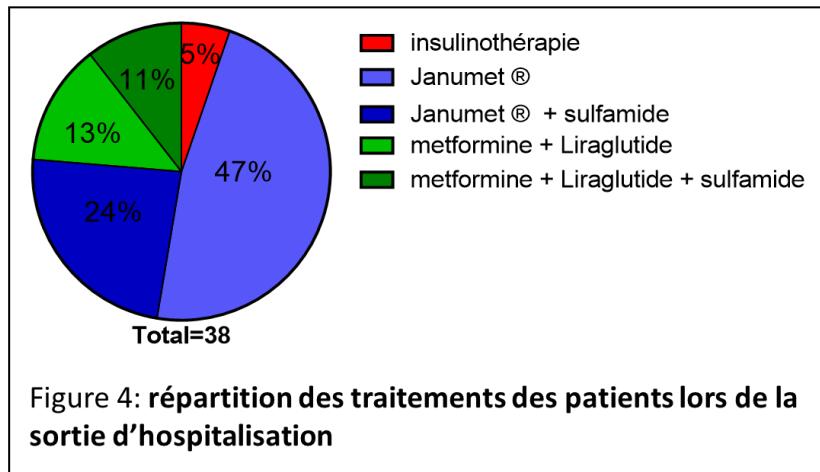
Lors de l'arrêt du traitement par insuline en sous-cutané en continu, 2 patients ont dû reprendre un traitement par insuline malgré le relais par ADO/ analogue de GLP-1. Il y a donc 2 échecs immédiats.

Parmi les patients qui ont eu un échec immédiat du traitement par ADO/ analogue de GLP-1, un patient de 53 ans présentait une hyperferritinémie à 10203 µg/L avec un CST à 98% contrôlé à plusieurs reprises.

Devant ce tableau, la recherche de la mutation du gène HFE a été réalisée et retrouve une mutation C228Y en faveur d'une hémochromatose. Un traitement par insuline avec un schéma à multi-injections a été mis en place.

Le deuxième patient ayant eu un échec immédiat de la prise en charge avec nécessité de la reprise par insuline est un patient de 26 ans. Il présentait un syndrome cardinal majeur avec un syndrome polyuro-polydipsique estimé à 10 litres de boisson par jour et une perte de 60 kg sur 2 ans (de 130 à 70kg). Sa glycémie était de 4,13 g/L avec une HbA1c de 16%. La cétonurie était positive à 2 croix sur la bandelette urinaire. Il ne présentait pas d'autre antécédent. Il n'a pas été retrouvé d'anticorps en faveur d'un diabète de type 1. L'imagerie abdominale réalisée est normale. Il ne présente pas d'antécédent familial en faveur d'un diabète d'origine génétique. Le bilan étiologique est en faveur d'un diabète de type 2. Lors de l'arrêt de l'insuline, il y a une nouvelle élévation des glycémies. Un traitement par insuline est donc réintroduit par multi-injections.

Les patients ont dans 71% des cas (27/38 patients) un traitement comprenant de la metformine en association avec un inhibiteur des DPP-IV (JANUMET 1000/50mg). Parmi ces patients, 9/27 (33%) ont un traitement par sulfamide hypoglycémiant. Les patients avec un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, bénéficie d'un traitement par analogue de GLP-1 (Liraglutide 1,2 mg), ce qui correspond à 9 patients sur 38 (24%), 4 patients ont en plus un traitement par sulfamide hypoglycémiant. Il y a au total 13 patients qui bénéficient d'une trithérapie (34%) (Figure 4).



### 3. Devenir à 6 mois

Durant le suivi entre la sortie d'hospitalisation et la consultation au CHU d'Angers à 6 mois, 1 patient a été hospitalisé pour reprendre un traitement par insuline sous-cutanée. Il y a donc 1 échec de la prise en charge.

Le patient ayant eu recours à l'insuline est une femme de 40 ans. Le diagnostic du diabète a été fait sur une glycémie à jeun à 3,5 g/L avec une HbA1c à 11,4%. Le syndrome polyuropolydipsique était apparu depuis 3 mois. La patiente avait déjà été suivie dans le service pour la prise en charge de son obésité. Lors de son hospitalisation, l'IMC est 46,5 kg/m<sup>2</sup>. Le traitement par ADO/ analogue de GLP-1, METFORMINE 1000 mg deux fois par jour et Liraglutide 1,2 mg/j, avait pu être mis en place lors de son hospitalisation ainsi que la prise en charge médicale de son obésité. Le bilan réalisé est en faveur d'un diabète de type 2. Trois mois après la mise en place de ce traitement, il existe une persistance de l'hyperglycémie à plus de 2 g/L nécessitant l'introduction de l'insuline en multi-injection quotidienne. L'IMC est alors de 46,8 kg/m<sup>2</sup> avec une prise de 1 kg.

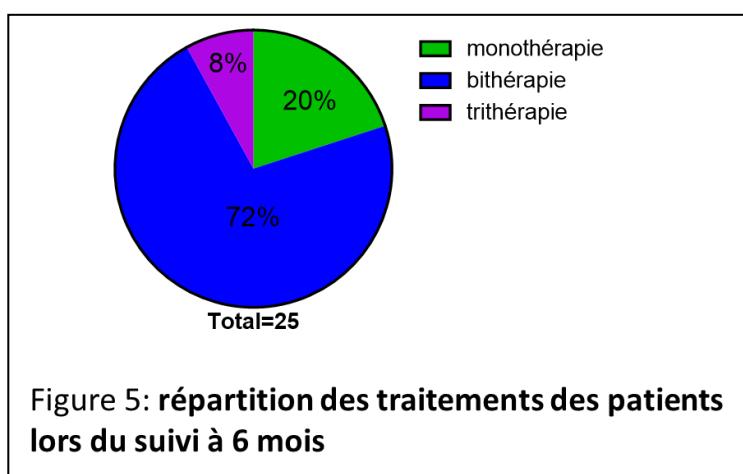
Parmi les 35 patients encore sous ADO/ analogue de GLP-1 au moment du suivi à 6 mois, seulement 24 patients se sont présentés à la consultation au CHU d'Angers. Les données d'un patient ont pu être récupérées auprès de son médecin traitant.

Les patients ont une HbA1c moyenne de 6,26%. Parmi les 25 patients, il y a 80% des patients dans les objectifs d'HbA1c définis par l'HAS, c'est-à-dire inférieure à 6,5% si prise de 2 ADO/ analogue de GLP-1 et inférieure à 7% si prise de 3 ADO/ analogue de GLP-1. En ce qui concerne le poids, il existe une perte moyenne de 5,5 kg par rapport au poids lors de l'hospitalisation. Il y a 12 patients qui ont atteint l'objectif d'une perte de plus de 5% de leur poids par rapport au poids lors de l'hospitalisation. Il y a également une diminution de l'IMC moyen, du tour de taille et du tour de hanche de manière non significative (Tableau II).

**TABLEAU II : DESCRIPTION DE LA POPULATION SOUS ADO/ ANALOGUE DE GLP-1 A 6 MOIS DE L'HOSPITALISATION POUR DECOUVERTE DE DT2.**

<b>HBA1C (%)</b>	6,26% (+/- 0,9)
<b>OBJECTIF HBA1C</b>	20/25 (80%)
<b>POIDS MOYEN (KG)</b>	86,1 (+/- 22,8)
<b>PERTE POIDS (KG)</b>	-5,5 (+/- 6,4)
<b>OBJECTIF PERTE DE POIDS</b>	12/25 (48%)
<b>IMC (KG/M<sup>2</sup>)</b>	29,9 (+/- 6,0)
<b>TOUR DE TAILLE (CM)</b>	100,8 (+/- 13,1)
<b>TOUR DE HANCHE (CM)</b>	104,5 (+/- 12,2)
<b>LES DONNEES SONT REPRÉSENTÉES EN MOYENNE +/- ÉCART TYPE</b>	

Les traitements suivis par les patients sont variables : 18 patients (75%) ont un traitement comprenant 2 ADO/ analogue de GLP-1, 5 patients ont une monothérapie alors que 2 patients ont une trithérapie (Figure 5).



Vingt-quatre patients (96%) ont un traitement par metformine. Un patient a arrêté son traitement devant des troubles digestifs majeurs (diarrhée, douleur abdominale), un traitement par sulfamide hypoglycémiant et inhibiteur des DPP-IV était alors mis en place. Lors du traitement par bithérapie associant la metformine, l'inhibiteur des DPP-IV est associé chez 15 patients et l'analogue de GLP-1 chez 5 patients. Le sulfamide était associé à ces deux thérapies lors de la mise en place d'une trithérapie dans 8% des cas. Il n'était jamais associé seul à la metformine (Tableau III).

**TABLEAU III : TRAITEMENT EN COURS LORS DE LA CONSULTATION AU CHU, A 6 MOIS DE SUIVI.**

<b>METFORMINE</b>	24/25 (96%)
• <b>DOSE MOYENNE DE METFORMINE (MG)</b>	1904 (+/- 284)
<b>INHIBITEUR DES DPP-IV</b>	15/25 (60%)
<b>LIRAGLUTIDE</b>	5/25 (20%)
<b>SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT</b>	3/25 (12%)

Lorsque l'on étudie les patients dans les objectifs glycémiques par rapport au traitement en cours, tous les patients en monothérapie avec de la metformine seule sont dans les objectifs. Parmi les patients entre 6,5 et 7%, 1 patient traité par JANUVIA et Gliclazide est dans les objectifs, alors que les 2 autres patients qui n'ont pas de sulfamide sont au-dessus. Seuls 2 patients ont une HbA1c supérieure à 7,5% (1 patient avec une bithérapie, 1 patient avec une trithérapie) (Tableau IV)

**TABLEAU IV : REPARTITION DES HBA1C EN FONCTION DU NOMBRE DE TRAITEMENT PRIS A 6 MOIS DE SUIVI**

	< 6,5%	6,5 à 7%	7 à 7,5%	>7,5%
<b>1 ADO</b>	5	0	0	0
<b>2 ADO</b>	13	1 et 2	1	1
<b>3 ADO</b>	1	0	0	1

#### 4. Devenir à 12 mois

Parmi les patients sous ADO/ analogue de GLP-1 lors du suivi à 6 mois, 30 ont pu être contactés ou via les médecins traitants : 3 patients ont repris l'insuline, un patient est perdu de vue, 4 patients inclus n'ont

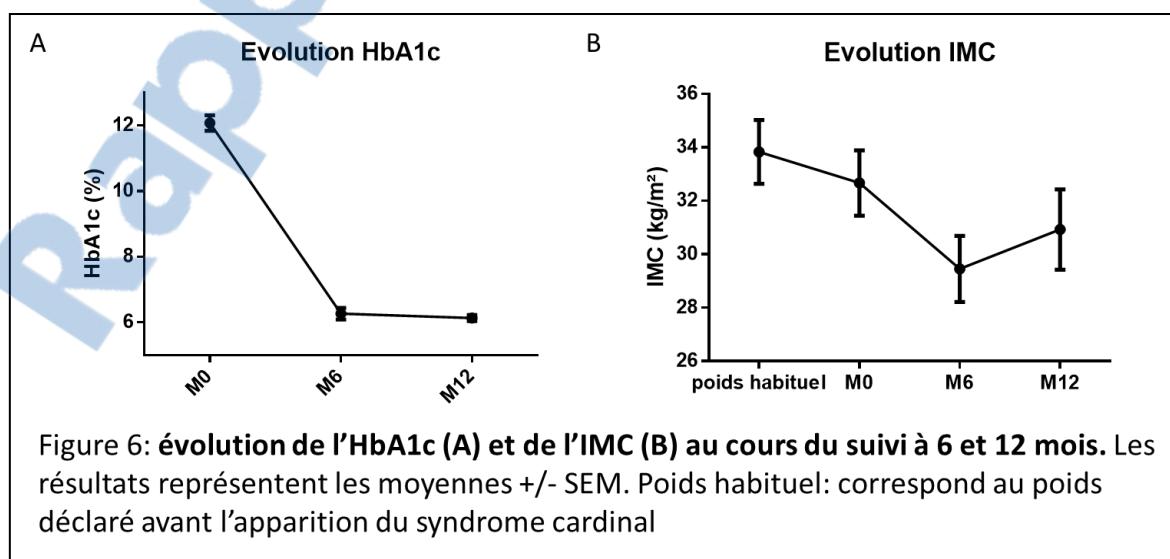
pas atteint l'échéance de 1 an de suivi (Figure 3). Aucun de ces patients n'a repris un traitement par insuline. Il n'y a donc pas d'échec entre la période de 6 à 12 mois. Nous avons donc 3 échecs sur les 38 patients initialement inclus (7,9%) sur le suivi à 12 mois.

Les patients ont une HbA1c moyenne de 6,14%. Il y a 83% des patients dans les objectifs d'HbA1c identiques à ceux de 6 mois de suivi. En ce qui concerne le poids, il existe une perte moyenne de 2,6 kg. Il y a 11 patients (37%) qui ont atteint l'objectif d'une perte de plus de 5% de leur poids. Il y a également une diminution de l'IMC moyen (Tableau V).

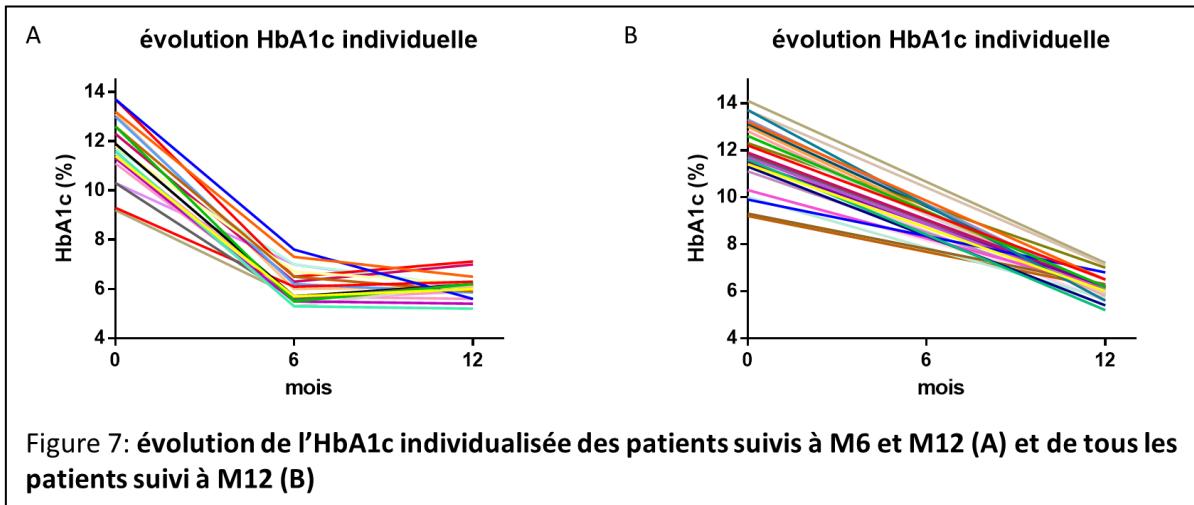
**TABLEAU V : DESCRIPTION DE LA POPULATION A 12 MOIS DE L'HOSPITALISATION POUR DECOUVERTE DE DT2.**

<b>HBA1C (%)</b>	6,14 (+/- 0,4)
<b>OBJECTIF HBA1C</b>	25/30 (83%)
<b>PERTE POIDS (KG)</b>	- 2,6 (+/- 8,2)
<b>OBJECTIF PERTE DE POIDS</b>	11/30 (37%)
<b>IMC (KG/M<sup>2</sup>)</b>	30,9 (+/- 7,8)
<b>LES DONNEES SONT REPRESENTEES EN MOYENNE +/- ECART TYPE.</b>	

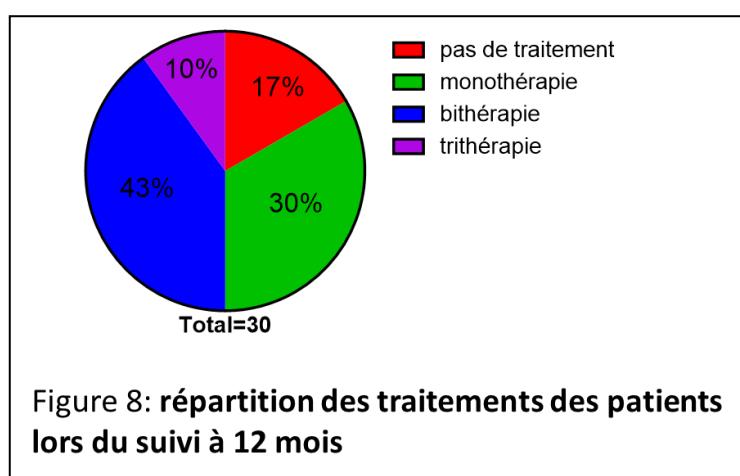
Par rapport au suivi à 6 mois, l'HbA1c est stable (Figure 6 A). On observe par contre, une légère augmentation du poids et de l'IMC, mais toujours plus faible que lors de la découverte du diabète et d'autant plus faible par rapport à l'IMC avant l'apparition du syndrome cardinal (Figure 6 B).



De manière individuelle, on observe une diminution de l'HbA1c pour tous les patients (Figure 7). Il existe des diminutions plus rapides pour certains patients à M6 avec une stabilité dans la suite du suivi alors que certains patients ont une diminution plus importante dans la période de M6 à M12 (Figure 7 A).

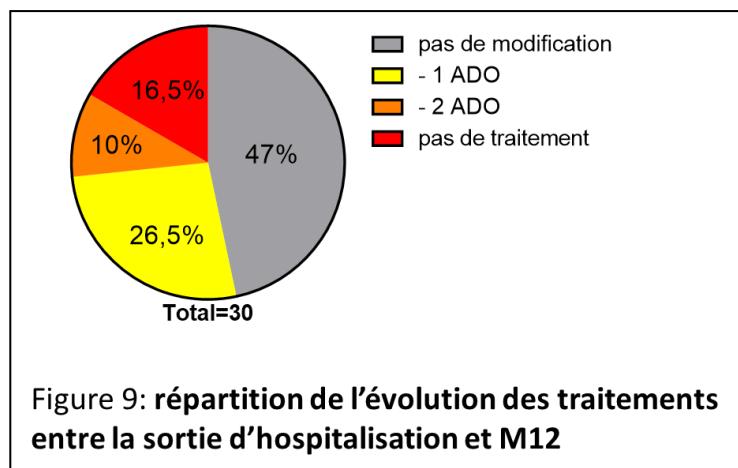


Lorsque l'on étudie les différents traitements en cours, 5 patients (17%) n'ont actuellement plus de traitement, 10 (30%) ont un traitement par monothérapie, 12 (43%) patients par bithérapie et 3 (10%) par trithérapie (Figure 8).



Par rapport aux traitements à leur sortie d'hospitalisation, 16 patients ont pu diminuer leur traitement : 5 patients n'ont plus de traitement dont 3 sur prescriptions médicales, 8 patients ont diminué de 1 ADO/

analogue de GLP-1 (passant d'une trithérapie à une bithérapie ou d'une bithérapie à une monothérapie), 3 ont pu diminuer de 2 ADO/ analogue de GLP-1 et passer d'une trithérapie à une monothérapie. Quatorze patients n'ont pas eu de modification de traitement. Aucun patient n'a eu de majoration de son traitement antidiabétique oral/ analogue de GLP-1 durant le suivi (Figure 9).



Lorsque les patients sont traités par monothérapie, le traitement est la METFORMINE, avec des doses de 500 à 2000 mg/j. Lors du traitement par bithérapie, 7 patients bénéficient de l'association METFORMINE et inhibiteur de DPP-IV, 2 patients de l'association METFORMINE et analogue du GLP-1, 2 patients de l'association METFORMINE et sulfamide hypoglycémiant, 1 patient bénéficie de l'association sulfamide hypoglycémiant et inhibiteur des DPP-IV devant une intolérance à la METFORMINE. Parmi les 3 patients traités avec une trithérapie, 2 ont un traitement par METFORMINE, sulfamide hypoglycémiant et inhibiteur des DPP-IV, le 3<sup>ème</sup> patient a un analogue du GLP-1 à la place de l'inhibiteur des DPP-IV. Tous les patients traités par Liraglutide ont une dose à 1,2mg/j (Tableau VI).

TABLEAU VI : TRAITEMENT EN COURS A 12 MOIS DE SUIVI

<b>METFORMINE</b>	24/30 (80%)
• DOSE MOYENNE DE METFORMINE (MG)	1850 (+/- 369)
INHIBITEUR DE DPP-IV	10/30 (33%)
ANALOGUE DU GLP-1	3/30 (10%)
SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT	6/30 (20%)



Parmi les patients dont les HbA1c ne sont pas dans les objectifs, deux patients ne sont plus suivis. Les 3 autres patients ont une HbA1c entre 6,5 et 7,5% (Tableau VII).

<b>TABLEAU VII : REPARTITION DES HBA1C EN FONCTION DU NOMBRE DE TRAITEMENT PRIS A 12 MOIS DE SUIVI.</b>					
	< 6,5%	6,5 à 7%	7 à 7,5%	>7,5%	NR
<b>0 ADO</b>	3	0	0	0	<b>2</b>
<b>1 ADO</b>	9	<b>1</b>	0	0	0
<b>2 ADO</b>	11	0	<b>1</b>	0	0
<b>3 ADO</b>	2	0	<b>1</b>	0	0
<b>NR : NON RENSEIGNE</b>					

## 5. Facteurs prédictifs

Aucun facteur prédictif ne peut être retrouvé devant le faible taux d'échec observé sur la population étudiée.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans cette étude réalisée au CHU d'Angers dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, nous montrons que la mise en place d'une insulinothérapie intensive par pompe à insuline et un relais par ADO/ analogue de GLP-1 précoce chez des patients ayant une découverte de diabète de type 2 permet de poursuivre le traitement avec des ADO/ analogue de GLP-1 seuls sur une période de 1 an avec des objectifs glycémiques satisfaisants. En effet, sur les patients suivis à 1 an, seul 3 patients ont nécessité une reprise d'un traitement par insuline (7,9%). On observe également que cinq patients n'ont actuellement plus de traitement médicamenteux. Il existe aussi une diminution progressive du nombre de traitements prescrits par le médecin traitant au cours du suivi. Il y a une diminution importante de l'hémoglobine glycquée entre la découverte du diabète et le suivi à 6 mois, puis une stabilité à 12 mois de suivi.

L'insulinothérapie intensive mise en place entraîne la disparition de la glucolipotoxicité induite par l'hyperglycémie. Ceci permet alors d'arrêter l'insuline et de faire un relais avec des ADO/ analogue de GLP-1. Il a également été montré que l'insuline avait un rôle protecteur en diminuant l'apoptose des cellules  $\beta$  et en augmentant leurs proliférations (28). L'insulinothérapie intensive va permettre d'améliorer la fonction globale des cellules  $\beta$ .

Cependant, notre étude ne permet pas d'étudier l'amélioration de l'insulino-résistance ou de la sécrétion d'insuline par la cellule  $\beta$ . En effet, nous avons réalisé une étude clinique sur nos pratiques habituelles sans modifier notre prise en charge. Nous avons donc fait le choix de ne pas réaliser de test supplémentaire comme une HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) pour déterminer l'insulino-résistance ou une HOMA-B (*homeostasis model assessment of  $\beta$  cell*) pour déterminer la fonction basale de la cellule  $\beta$ . Nous avons choisi d'utiliser uniquement des critères clinico-biologique de suivi tel que le poids et l'HbA1c pour déterminer le succès ou l'échec de la prise en charge. Parmi les patients qui ont eu un échec immédiat du traitement par ADO/ analogue de GLP-1, le patient porteur de la mutation C228Y du gène HFE en faveur d'une hémochromatose présentait les critères

d'inclusion avec un syndrome métabolique. Cependant il avait un diabète secondaire qui a été mis en évidence lors du bilan réalisé. Il présente des lésions pancréatiques en lien avec l'hémochromatose et nécessite donc de l'insuline au long cours.

Le deuxième patient qui présente un échec du protocole de manière immédiate présente un bilan en faveur d'un DT2. Cependant, malgré la mise en place du protocole, il y a une augmentation des glycémies à l'arrêt du traitement par pompe à insuline ayant nécessité la reprise de l'insuline. L'échec de la prise en charge est donc difficilement explicable en dehors du déséquilibre majeur des glycémies et d'un début de DT2 méconnu depuis 2 ans. La question d'un traitement par insuline sous-cutanée supérieur à 5 jours de normoglycémie peut alors se poser pour favoriser la disparition de la glucotoxicité qui était plus importante chez ce patient du fait de la durée de l'évolution de la maladie et du déséquilibre majeur des glycémies (HbA1c : 16%). Le traitement a pu être diminué progressivement au cours du suivi avec un traitement par LANTUS et JANUMET 1000/50 mg deux fois par jour et DIAMICRON 60 mg/j.

La troisième patiente ayant eu recours à l'insuline présente bien un DT2 qui est associé à une obésité morbide. De plus la patiente présente des troubles psychiatriques avec un traitement par neuroleptique. L'échec de la prise en charge pourrait alors être expliqué par plusieurs facteurs : l'obésité morbide avec une lipotoxicité importante, une mauvaise compliance aux règles hygiéno-diététique et le rôle délétère des neuroleptiques sur la cellule  $\beta$ . La patiente est actuellement prise en charge en nutrition pour le suivi de son obésité en association au traitement antidiabétique par insuline basale et ADO/ analogue de GLP-1.

Nous n'observons pas d'échec de la prise en charge parmi les patients qui avaient des anticorps positifs lors de la découverte du diabète, bien qu'un des patients ne soit actuellement plus suivi pour son diabète. Parmi les 5 patients qui n'ont plus de traitement, seuls trois ont encore un suivi régulier par leur médecin traitant avec une surveillance d'HbA1c. Les deux autres patients ont arrêté leur traitement sans l'avis de leur médecin et n'ont actuellement plus de suivi. Les patients qui ont une rémission totale de leur diabète sont trois hommes qui avaient 71, 51 et 24 ans lors de leur hospitalisation initiale. Leur HbA1c était de 11,4, 11,5 et 9,2% respectivement. Leur traitement de sortie était identique : JANUMET 1000/50 mg deux fois par jour. Le premier avait un IMC de 27,4 kg/m<sup>2</sup>. Lors du suivi à 6 mois, l'HbA1c était de 5,7% avec le

même traitement avec une perte de 1,5 kg. Le traitement a été arrêté dans l'intervalle du suivi entre 6 et 12 mois. L'HbA1c est alors de 6% associé à une perte de poids de 9 kg par rapport au poids initial. Pour le deuxième patient, le traitement avait été diminué avant le suivi à 6 mois avec de la METFORMINE seule, l'HbA1c était de 5,3% avec une perte de 16 kg. A un an, l'HbA1c est de 6,2% sans traitement qui avait été arrêté dans l'intervalle. Il existe une perte de poids de 1,6 kg par rapport au poids initiale mais une reprise de 14 kg par rapport au suivi à 6 mois. Le troisième patient avait une HbA1c de 5,7% avec un traitement par METFORMINE 1000mg x2/j lors du suivi à 6 mois. Le poids était de 75 kg, soit une perte de 13 kg par rapport à l'hospitalisation. Le traitement a été arrêté par son médecin traitant entre 6 et 12 mois de suivi. Son HbA1c est alors de 6,15% sans traitement. Il y a une reprise de 3 kg durant cette période. On ne retrouve pas de facteur prédictif évident à cette rémission totale. Il existe une perte de poids importante dans les trois cas, mais d'autres patients ont également perdu du poids mais sans rémission de leur diabète.

On observe donc que les patients atteignent l'objectif glycémique avec le protocole mis en place. On observe que cette amélioration est également liée à une perte de poids des patients et de l'IMC (32 kg/m<sup>2</sup> vs. 30,9 kg/m<sup>2</sup> à 12 mois de suivi) ainsi qu'une réduction du tour de taille (108 cm vs. 101 cm à 6 mois de suivi) et le tour de hanche (110 cm vs. 104 cm à 6 mois de suivi). La mise en place des règles hygiéno-diététiques, avec des conseils diététiques pendant l'hospitalisation, permet donc d'améliorer l'équilibre glycémique et de potentialiser l'effet des ADO/ analogue de GLP-1 permettant la poursuite de ce traitement. Elles font partie intégrante de la prise en charge du diabète de type 2. En effet, nous ne pouvons pas différencier l'efficacité du traitement médicamenteux par rapport à la mise en place des règles hygiéno-diététiques. Ce que nous observons également, c'est qu'il existe une perte de poids majeur entre la découverte du diabète et le suivi à 6 mois alors que cette perte de poids s'atténue dans le suivi (poids moyen 95 kg à la découverte, 86 kg à 6 mois, 90kg à 12 mois). La perte de poids est d'autant plus marquée si l'on se base sur le poids des patients avant l'apparition du syndrome cardinal.

Notre protocole comporte la mise en place d'un traitement par metformine en première intention comme cela est recommandé par l'HAS. Nous associons en bithérapie un traitement qui va agir sur le système

des incrétines, un inhibiteur des DPP-IV lorsque l'IMC est inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup> ou un analogue du GLP-1 lorsqu'il est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>. Bien que les recommandations françaises nous indiquent que le choix des sulfamides hypoglycémiants devrait être fait lors de l'introduction d'une bithérapie, nous avons décidé de mettre en place ce traitement. En effet, selon les recommandations de l'ADA/EASD 2015 (17), il est possible d'introduire aussi bien des sulfamides hypoglycémiants qu'un inhibiteur des DPP-IV ou un analogue du GLP-1. Nous avons fait ce choix devant le moindre risque d'hypoglycémie et le souci d'une prise en charge du diabète et du poids. Les inhibiteurs des DPP-IV ont un effet neutre sur le poids et les analogues du GLP-1 ont un effet bénéfique. De plus, il a été montré que les inhibiteurs des DPP-IV n'augmentent pas le risque de survenu d'évènements cardio-vasculaire (29). Il a aussi été montré récemment que le Liraglutide diminue les évènements cardio-vasculaires majeurs d'environ 15% et diminue la mortalité de cause cardiovasculaire de 20% (30). Egalement, une étude montre qu'il n'y a pas de contre-indication à la mise en place des inhibiteurs des DPP-IV lors de la découverte d'un diabète de type 2 (31). La trithérapie que nous avons mise en place, correspond aux recommandations françaises ainsi que celles de l'ADA/EASD.

Nous avons également choisi de ne traiter que les patients avec un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> par analogue de GLP-1. Or, il peut être introduit dès que l'IMC est de 30 kg/m<sup>2</sup>. Ce choix avait été fait car nous pensions qu'avec la mise en place des règles hygiéno-diététiques, il y aurait une perte de poids significative et ainsi il ne serait pas nécessaire de mettre en place un traitement injectable.

Notre étude manque de puissance pour déterminer des facteurs prédictifs d'échec du protocole par insulinothérapie intensive puisque nous avons uniquement 3 patients qui ont repris un traitement par insuline. De plus, notre étude ne comporte pas de bras contrôle. Cela ne permet pas de montrer une supériorité par rapport à un autre protocole comme par exemple la diminution progressive des doses d'insuline avec un relais par basal-bolus. Nous pouvons juste montrer que notre protocole permet la mise en place d'un traitement par ADO/ analogue de GLP-1 même lorsqu'il existe un déséquilibre glycémique majeur lors de la découverte d'un diabète de type 2.

Même en l'absence de bras contrôle, nous pouvons montrer que notre protocole comporte plusieurs avantages sur la prise en charge du patient. Tout d'abord, l'absence du traitement pas insuline à la sortie d'hospitalisation réduit le risque d'hypoglycémie. Seuls les patients avec un traitement par sulfamide hypoglycémiant associé présentent ce risque mais qui reste plus faible que lors d'un traitement par insuline. Mais surtout, l'absence d'insuline permet de diminuer la prise de poids lors de l'équilibration de la glycémie. Nous montrons ici un effet bénéfique de la prise en charge globale, traitement et règles hygiéno-diététiques, sur le poids alors que l'on sait que la mise sous insuline est associée à la prise de poids. De plus, en instaurant un traitement par ADO/ analogue de GLP-1 sans injection d'insuline, la répercussion de la maladie chronique sur la qualité de vie du patient devrait être limitée: il n'a pas d'injection à réaliser, moins ou absence d'auto-surveillance glycémique et diminution du risque d'hypoglycémie. Une étude avait montré le bénéfice de l'insulinothérapie intensive de courte durée sur l'amélioration de la qualité de vie chez des sujets ayant une découverte de diabète récente (32). Enfin, l'absence de la mise d'un traitement comportant une voire plus d'injection par insuline permet de diminuer le coût de la prise en charge, comme cela avait été montré sur le suivi des patients américains entre ceux qui été traités par ADO par rapport à ceux traités par insuline (19). Effectivement, il y a moins de matériel, il n'est pas nécessaire de mettre en place une éducation à domicile avec une infirmière et il n'y a pas le coût de la prise en charge d'éventuelle hypoglycémie. Cependant cela est à comparer avec l'augmentation de la durée d'hospitalisation qui est augmentée dans cette étude (9,2 jours) par rapport à une hospitalisation pour mise sous insuline avec un schéma multi-injections qui va être plus courte.

Il existe un biais du recueil de données lors du suivi à 12 mois. En effet, les informations sont recueillies par déclaration du patient lors du suivi à un an. L'HbA1c ou le poids déclarés peuvent être faux. De plus, les patients ne sont pas toujours informés du traitement qu'ils suivent. Il est également difficile de comparer les données entre les patients à 6 et 12 mois. Seuls 24 patients sont venus en consultation au CHU à 6 mois de suivi. Par exemple, l'amélioration importante du poids à 6 mois par rapport à la découverte, alors qu'elle diminue lors du suivi à 12 mois pose la question de l'observance des règles hygiéno-diététiques des patients. Les patients qui sont venus en consultations de suivi à 6 mois sont peut-

être plus observants que ceux qui ne sont pas venus. Lorsque l'on recueille les données à 12 mois, tous les patients sont inclus. Cependant, les chiffres obtenus sont déclaratifs.

Nous montrons donc dans cette étude réalisée dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU d'Angers, que la mise en place d'une insulinothérapie intensive lors de la découverte d'un diabète de type 2 avec un déséquilibre glycémique majeur permet de mettre en place un traitement par ADO/analogue de GLP-1. Il est possible de poursuivre ce traitement pendant au moins un an. Nous ne pouvons pas mettre en évidence de facteur prédictif pour la réussite de cette prise en charge compte tenu du faible nombre de patients ayant eu recours à l'insuline.

Pour compléter cette étude, il serait nécessaire d'inclure plus de patients (48 patients sont inclus en Octobre 2016) afin d'avoir une puissance suffisante pour identifier des facteurs prédictifs. Il est ainsi prévu de poursuivre le suivi des patients inclus afin de savoir si les patients vont devoir bénéficier d'un traitement par insuline et la durée avant l'introduction de ce traitement le cas échéant. De plus, il serait intéressant de comparer notre protocole avec une autre prise en charge réalisée dans d'autres centres avec par exemple une diminution progressive des doses d'insuline.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003 Jan;46(1):3-19.
2. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009 Mar 27;52(6):1003-12.
3. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *The Lancet*. 2011 Jul 8;378(9785):31-40.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14.
5. Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole / Etude Entred 2007-2010 / Etudes Entred / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2016 Apr 1]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-metropole>
6. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012 Jul;29(7):855-62.
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1033-46.
8. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*. 2011 Jul 15;378(9786):169-81.
9. Wajchenberg BL.  $\beta$ -Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev*. 2007 Apr 1;28(2):187-218.
10. Retnakaran R, Zinman B. Short-term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long-term effects on  $\beta$ -cell function. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Oct 1;14:161-6.
11. Retnakaran R. Novel Strategies for Inducing Glycemic Remission during the Honeymoon Phase of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015 Oct 15;
12. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2461-74.

13. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 May;29(3):351-66.
14. Haute Autorité de Santé - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. [cited 2016 Apr 5]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycемique-du-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycемique-du-diabete-de-type-2)
15. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. [cited 2016 Nov 8]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte)
16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43.
17. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009 Oct;15(6):540-59.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
19. Bell K, Parasuraman S, Raju A, Shah M, Graham J, Denno M. Resource utilization and costs associated with using insulin therapy within a newly diagnosed type 2 diabetes mellitus population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Mar;21(3):220-228a.
20. Nuhoho S, Vietri J, Worbes-Cerezo M. Increased cost of illness among European patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Curr Med Res Opin*. 2016 Oct 5;1-8.
21. Fal AM, Jankowska B, Uchmanowicz I, Sen M, Panaszek B, Polanski J. Type 2 diabetes quality of life patients treated with insulin and oral hypoglycemic medication. *Acta Diabetol*. 2011 Sep;48(3):237-42.
22. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 May 24;371(9626):1753-60.
23. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep;1(1):28-34.
24. Chen A, Huang Z, Wan X, Deng W, Wu J, Li L, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):474-81.

25. Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
27. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.
28. Li H, Wang B, Deng X-L, Zhang J, Wang Y, Zheng J, et al. Insulin improves  $\beta$ -cell function in glucose-intolerant rat models induced by feeding a high-fat diet. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1566-74.
29. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Aug 4;380(9840):475-83.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
31. Haak T. Initial combination with linagliptin and metformin in newly diagnosed type 2 diabetes and severe hyperglycemia. *Adv Ther*. 2012 Dec;29(12):1005-15.
32. Opsteen C, Qi Y, Zinman B, Retnakaran R. Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract*. 2012 Apr;18(2):256-61.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : protocole d'insulinothérapie intensive mis en place dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU d'Angers lors de la découverte d'un diabète

Figure 2 : schéma du suivi des patients après la sortie d'hospitalisation

Figure 3 : diagramme de flux du suivi des patients

Figure 4 : répartition des traitements des patients lors du suivi à 6 mois

Figure 5: répartition des traitements des patients lors du suivi à 6 mois

Figure 6: évolution de l'HbA1c et de l'IMC au cours du suivi à 6 et 12 mois

Figure 7: évolution de l'HbA1c individualisée des patients suivis à M6 et M12 et de tous les patients suivis à M12

Figure 8: répartition des traitements des patients lors du suivi à 12 mois

Figure 9: répartition de l'évolution des traitements entre la sortie d'hospitalisation et M12

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : description de la population initiale

Tableau II : description de la population sous ADO/ analogue de GLP-1 à 6 mois de l'hospitalisation pour découverte de DT2

Tableau III : traitement en cours lors de la consultation au CHU, à 6 mois de suivi

Tableau IV : répartition des HbA1c en fonction du nombre de traitement pris à 6 mois de suivi

Tableau V : description de la population à 12 mois de l'hospitalisation pour découverte de DT2

Tableau VI : traitement en cours à 1 an de suivi

Tableau VII : répartition des HbA1c en fonction du nombre de traitement pris à 12 mois de suivi

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>5</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>9</b>
1.    Description de la population initiale .....	9
2.    Traitement à la sortie d'hospitalisation .....	11
3.    Devenir à 6 mois .....	12
4.    Devenir à 12 mois .....	14
5.    Facteurs prédictifs .....	18
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>25</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>28</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>29</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>
1.    Annexe 1 .....	I
2.    Annexe 2.....	II

## ANNEXES

### 1. Annexe 1

#### **Fiche d'information des patients avec découverte de diabète de type 2**

Madame, Monsieur,

On vient de vous découvrir un diabète.

Un traitement par pompe à insuline externe pour une durée moyenne de 7 jours est nécessaire afin de pouvoir permettre au pancréas de "redémarrer" et de produire à nouveau l'insuline dont vous avez besoin. Ce traitement par pompe externe **peut** permettre de ne pas être traité par des injections d'insuline **à la sortie** de l'hospitalisation.

Un traitement par médicaments par voie orale vous sera donc proposé après l'insuline.

Ce traitement nécessite une surveillance glycémique.

Si vous observez une augmentation des glycémies avant les repas  $> 1.8\text{g/l}$ , vous devez appeler dans le service au **02.41.35.39.11** afin de nous transmettre vos résultats afin que l'on puisse adapter votre traitement.

## 2. Annexe 2

### LETTRE D'INFORMATION

**Insulinothérapie intensive par injection en continue en sous cutané lors de la découverte d'un diabète de type 2 :  
devenir des patients à 6 et 12 mois après relais précoce par antidiabétiques oraux.**

**Gestionnaire**

*CHU d'Angers*

*4, rue Larrey*

*49933 Angers cedex 9*

**Investigateur coordonnateur**

Nom : Hélène RUDELLE sous la surveillance du Dr Séverine DUBOIS

Service: Endocrinologie, diabétologie et nutrition du C.H.U. d'Angers.

Téléphone : 02.41.35.34.31

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à une étude appelée Insulinothérapie intensive par injection en continue en sous cutané lors de la découverte d'un diabète de type 2 : devenir des patients à 6 et 12 mois après relais précoce par antidiabétiques oraux.

Cette étude est une recherche non interventionnelle qui ne modifie en rien votre prise en charge et votre suivi habituel, vous trouverez ci-après des informations concernant votre participation à cette recherche.

**1- OBJECTIF DE L'ETUDE**

Vous avez été hospitalisé dans le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition pour la découverte d'un diabète de type 2. Lors de cette hospitalisation un traitement par pompe à insuline a été mis en place et a ensuite été remplacé par un traitement par comprimé et/ou Victoza. L'objectif de cette étude est d'évaluer si à 6 et 12 mois après votre hospitalisation, vous avez toujours un traitement par comprimé et/ou Victoza ou si un traitement par insuline a dû être réintroduit.

Cette étude a une durée de 12 mois. 38 patients sont inclus.

Vous avez été inclus dans cette étude car lors de la découverte de votre diabète votre HbA1c (hémoglobine glyquée) était supérieur à 9% et que vous aviez un HDL-c bas ou une hypertension associée et que vous étiez majeur. Les patients mineurs, qui prenaient des corticoides, qui avaient eu un pH trop bas lors de la découverte du diabète ou qui présentaient une contre-indication au traitement par comprimés n'étaient pas inclus.

Pour cette étude, seul le service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du C.H.U. d'Angers a recruté des patients.

## **2- DEROULEMENT DE L'ETUDE**

L'étude se déroule durant votre hospitalisation et lors d'une consultation de suivi réalisé à 6 mois après votre hospitalisation.

Un entretien téléphonique aura lieu 12 mois après votre hospitalisation.

Il s'agit d'une étude observationnelle, c'est-à-dire que votre traitement est prescrit de manière habituelle et indépendamment de votre éventuelle participation à l'étude. De même, aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne vous sera proposée dans le cadre de cette étude.

## **3- PARTICIPATION VOLONTAIRE**

Votre participation à cette étude est totalement volontaire et vous êtes libre de refuser de participer à l'étude ou de l'interrompre à tout moment sans avoir à vous justifier et sans aucun préjudice quant à la qualité de votre prise en charge médicale.

## **4- CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES**

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales (sans mention du nom ou du prénom). Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel.

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, ou à d'autres entités du CHU d'Angers.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. Dans le cas où vous arrêtez prématurément votre participation en cours d'étude et sauf si vous exercez votre droit d'opposition, nous effectuerons un traitement informatique de vos données personnelles préalablement recueillies.

## 5- CNIL

Conformément à la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par Loi du 1 août 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, cette étude est enregistré dans le registre CNIL du CHU d'angers sous le n° 2016-xxx.

### TRACABILITE DE L'INFORMATION DU PATIENT

**Insulinothérapie intensive par injection en continue en sous cutané lors de la découverte d'un diabète de type 2 :  
devenir des patients à 6 et 12 mois après relais précoce par antidiabétiques oraux.**

#### Gestionnaire

*CHU d'Angers*

*4, rue Larrey*

*49933 Angers cedex 9*

#### Investigateur coordonnateur

Nom : Hélène RUDELLE sous la surveillance du Dr Séverine DUBOIS

Service: Endocrinologie, diabétologie et nutrition du C.H.U. d'Angers.

Téléphone : 02.41.35.34.31

MEDECIN INVESTIGATEUR

Nom .....

Service .....

Certifie que le patient (nom, prénom), numéro de participant .....

..... ne s'oppose pas au traitement de ses données pour l'étude.

Fait à ..... le .....

SIGNATURE :



## ABSTRACT

## RÉSUMÉ

### RUDELLE Hélène

#### Insulinothérapie intensive par injection sous-cutanée en continu lors de la découverte d'un diabète de type 2 : devenir des patients à 6 et 12 mois après relais précoce par antidiabétiques oraux/ analogue de GLP-1

La prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2) nouvellement diagnostiqués avec un déséquilibre glycémique majeur (glycémie >2,5 g/L, syndrome polyuro-polydipsique ou amaigrissement) n'est pas consensuelle. Bien qu'une insulinothérapie intensive en continue soit classiquement mise en place, le relais par antidiabétiques oraux (ADO)/ analogue de GLP-1 seuls ou par insuline seule en multi-injection ou en basale associée aux ADO/ analogue de GLP-1 va dépendre des différents centres. Il a été montré qu'une insulinothérapie intensive lors de la découverte d'un DT2 permet de diminuer la glucotoxicité et d'arrêter l'insuline. La pratique clinique habituelle du service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition du CHU d'Angers consistant à la mise en place d'une insulinothérapie intensive en continue avec un relais par ADO/ analogue de GLP-1 après normalisation des glycémies a été étudiée.

Une étude prospective monocentrique, observationnelle a été réalisée. Les patients hospitalisés pour une découverte de DT2 avec une HbA1c 9% était inclus. Une insulinothérapie intensive à la pompe à insuline était mise en place avec un relais par ADO (Metformine + Sitagliptine/ Liraglutide +/- Gliclazide). Après 5 jours de normoglycémie, le traitement par insuline était arrêté. Le suivi était réalisé à 6 et 12 mois.

Parmi les 38 patients inclus, 2 patients ont eu un échec immédiat de la prise en charge avec nécessité de la reprise de l'insuline. Un patient a repris l'insuline à 3 mois de la découverte du DT2. Il y a 7,9% de patient en échec du protocole. A 12 mois de suivi, 83% des patients sont dans les objectifs glycémiques sans reprise de l'insuline. L'HbA1c moyenne est de 6,14% (+/-0,4). Il existe une perte de poids moyenne de 2,6 kg. Cinq patients n'ont actuellement plus de traitement. Cinquante-trois pour cents des patients ont eu une diminution du nombre de traitements depuis leur sortie d'hospitalisation. Aucun patient a plus d'ADO/ analogue du GLP-1.

La mise en place d'une insulinothérapie intensive lors de la découverte d'un DT2 avec déséquilibre glycémique majeur avec un relais par ADO précoce permet de maintenir un équilibre glycémique satisfaisant sous ADO/ analogue du GLP-1 seul à 12 mois de la découverte de la maladie.

**Mots-clés : découverte diabète, diabète de type 2, déséquilibre glycémique, insulinothérapie intensive, antidiabétiques oraux**

#### Short-term intensive insulin subcutaneous therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: 6 and 12 months follow up after an early oral antidiabetic drug's introduction/ GLP-1 analogue

There is no consensus for the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes (T2D) patient with high hyperglycemia (>2,5g/L, or polyuria or polydipsia or weight loss). A short-term intensive insulin therapy is classically instored. However, there are many possibilities for the treatment after this therapy: oral antidiabetic drugs (OAD) alone or with insulin injection, or insulin injection alone. Short-term insulin therapy improves  $\beta$ -cells function and allows us to stop insulin.

We study the usual clinical practice of endocrinology, diabetology and nutrition unit in teaching hospital of Angers: a short-term intensive insulin therapy with an early OAD drug's introduction/ GLP-1 analogue introduction. We made a prospective, monocentric, observational study. The newly diagnosed T2D with HbA1c>9% and were hospitalized in our unit were included. They first received a short term insulin therapy treatment. Then, we introduced OAD (Metformine + Sitagliptine / Liraglutide +/- Gliclazide). After 5 days with normal glycaemia, we stopped the insulin treatment. The follow up was made at 6 and 12 months.

Among the 38 included patients, 2 patients couldn't stop the insulin treatment during the initial hospitalization. Three months after the hospitalization, one patient had to introduce again a multiinjection insulin treatment. There are 7.9% of failure. At 12 months, 83% of patients are in the glycaemic goals. The mean HbA1C is 6.14% (+/-0.4%). The mean weight loss is 2.6kg. Five patients have no longer any treatment. Fifty-three percent of patients have less OAD drug's introduction/ GLP-1 analogue than after the initial hospitalization. None have more treatment.

A short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed T2D patients with high hyperglycaemia with an early OAD drug's introduction/ GLP-1 analogue introduction is able to maintain a good glycaemic goal with OAD drug's introduction/ GLP-1 analogue alone 12 months after the diagnostic.

**Keywords : newly diagnosed diabetes, type 2 diabetes, short term intensive insulin therapy, oral antidiabetic drug**