



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2018

N°

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'INTRODUCTION D'UNE INSULINOTHERAPIE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 SELON LE DELTA GLYCEMIQUE PREPRANDIAL-POSTPRANDIAL.

THESE
présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11/10/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par HOURDIN Antoine

Né le 10/08/1989

A Saint-Quentin

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2018

N°

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'INTRODUCTION D'UNE INSULINOTHERAPIE CHEZ LE
PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 SELON LE DELTA GLYCEMIQUE PREPRANDIAL-POSTPRANDIAL.

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 11/10/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par HOURDIN Antoine
Né le 10/08/1989
A Saint-Quentin

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} Septembre 2018

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
		(Retraite au 31 Décembre 2018)	
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
		(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)	
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

- L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr Bruno VERGES

Membres :

Pr Jean Michel PETIT
Dr Benjamin BOUILLET
Dr Elodie CREVISY

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Remerciements :

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur VERGES, vous me faites l'honneur de président ce jury de thèse. Merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail et pour votre enseignement pendant mes quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur PETIT, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir transmis une partie de votre savoir, tant en endocrinologie qu'en géographie. Merci également de toujours être présent pour me rappeler aux bons souvenirs de journées de DES rémoises.

A Monsieur le Docteur BOUILLET, tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir appris mon futur métier et inculqué la rigueur qui lui est nécessaire. Merci également pour tes références musicales et cinématographiques années 80s qui manquent à la culture des nouvelles générations d'externes.

A Madame le Docteur CREVISY, tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton accompagnement tout le long de mon internat et ton rôle de maman des internes du service.

Merci,

Aux Dr BUFFIER et Dr FOURMONT, pour votre important soutien et votre temps passé auprès des patients.

Aux Dr BAILLOT-RUDONI et Dr BRINDISI, pour votre enseignement et la gestion des lourdes journées d'HJ.

A Amandine, Alexia et Anne Laure, pour les moments en tant que co-internes puis bientôt (normalement) comme chers collègues.

Aux médecins du CH de Nevers, Dr DESPLANS, Dr WANN et Dr TRNOVSKA, pour m'avoir accompagné lors de mes premiers pas d'interne.

Aux cardiologues de Mâcon : Dr BERT-MARCAZ, Dr RIBIER, Dr DE CARVALHO, Dr STEINKAMP, Dr CUILLERET, Dr YOKA BONDO et Dr MAHEO, pour m'avoir permis d'appréhender la prise en charge de l'organe noble.

Aux néphrologues de Chalon-sur-Saône : Dr ABOKASEM, Dr BEMRAH, Dr DUBOT, Dr JOURNET, Dr SAHAR, Dr YAZJI, grâce à qui je ne regarderai plus jamais un ionogramme urinaire de la même manière.

Aux Dr DJEFFAL et Dr BADET. Merci de m'avoir accueilli dans l'endocrinologie mâconnaise.

Aux Pr COCHET, Dr DYGAI-COCHET, Dr TOUBEAU, Dr BERRIOLO-RIEDINGER, à Thibaut, Abass, Edouard, Claire et Maud, pour ce dernier semestre en médecine nucléaire. Merci de m'avoir permis d'aborder l'imagerie médicale.

Aux équipes soignantes,

Quel que soit le service, j'ai rencontré des infirmier(e)s et aides soignant(e)s accueillant(e)s et agréables, facilitant l'intégration à l'équipe (pas évident quand on change de lieu tous les six mois). Merci pour votre professionnalisme et votre temps auprès des patients.

Merci également aux secrétaires médicales pour leur patience et leur disponibilité.

Aux co-internes,

Estelle, Emy, Pamela, Louise, Ibra, Pauline, Roxanne, Elise, Boris et Maxime. Parce que le travail au 4^{ème} peut être compliqué, c'est bien de pouvoir compter sur des gens comme vous, chacun avec ses caractéristiques (vous vous reconnaissez). Bosseurs, stressés, timides, excités, choupiés, ou visant une carrière professorale, c'était un plaisir de travailler avec vous.

Aux copains,

Parce que depuis mon arrivée en Bourgogne, j'ai rencontré plein de gens géniaux.

A Hugo le gnou et Pinou, pour l'invitation dans le bungalow il y a quatre ans, et les soirées qui ont suivi.

La team Nevers : A Fiflo « copain » Sidi, parce que la blanquette est bonne et qu'on n'a pas fait chou blanc, même s'il s'agirait de grandir. A Lolita pour notre superbe duo just dance, et à Marie pour ta bonne humeur et les petits plats. Merci les filles pour la coloc' ! A David pour les fous rires et nos nuits londoniennes, et à Leo pour les tennis endiablés. A Clément pour avoir trouvé le courage de venir à Nevers pendant ta D4 !

A Regis, pour ton amour du rhum, des pâtes aux cèpes et tes histoires de fin de soirée. A Charly, pour les front flips, les poules d'eau et la chouffe (et les trous dans les murs), et à Paulette pour les démonstrations d'escalade. A Billy, parce que les moments avec toi sont rares mais toujours aussi géniaux, merci pour la danse indienne, et merci à Camille pour être capable de te surveiller. A Memel, pour ton écoute, et la découverte de l'Esterel. A Marine pour ta motivation à sortir et la poire de tes parents. A Lulu, pour la découverte de la ronde de Couches. A Thibaut et Lucie pour me faire toujours autant rire, même en plein déménagement.

A Jean Nono, pour les cours de rock, le skate, tes performances de DJ, et à MS. A Matthias, premier fan du templier et de Darktek. Merci pour le PL en Azeroth. A Aulnay, le seul, l'unique, pour ta présence imprévisible et ton statut de star Facebook. A Mariana, pour ton accent et nos longs week-ends en tant que SDF à Chalon. A Miki pour tes photos de vacances qui inondent mon Facebook. A Augustin pour nos sessions footing, et à Mathilde Katsuni pour ton grain de folie.

A Mael, pour son amour de la bonne musique. A Auré et Ange, pour le bon goût en déguisement et vos chats associables. A Ines, pour son hyperactivité et les fous rires en soirée. A Christopher, pour cette belle année de coloc et notre décoration minimaliste, pour les bashes sur les playgrounds et les russes blancs.

Aux copains de médecine nucléaire : A Simon, mon double démoniaque, pour toutes les rechutes du semestre. A Cliff, futur (multi)millionnaire (mais sûrement pas grâce aux paris), pour m'avoir fait découvrir le goût de la poudre protéinée aux légumes verts ! Et à Yannick, pour ton amour du dark humor !

A Chloé, pour le bonheur de partager mes journées avec toi et tout l'amour que tu me portes. Merci de toujours me motiver pour avancer (dans la vie comme en courant), et pour ton courage de t'être lancée dans ma formation culinaire. Je signe pour poursuivre les cours tant que tu me supporteras ! J'ai hâte de vivre nos prochaines aventures.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études et malgré les week-ends où le ratio temps de travail-temps de pause n'était pas optimal.

A ma sœur Aurélia et à Romain, qui ont presque pu se libérer pour l'événement ! J'admire votre pugnacité et la force dont vous avez fait preuve pour tenir si longtemps éloignés. Profitez bien de la vie californienne... En attendant d'être 3 !

A mon frère Thomas. Pour nos passions communes, la guitare, le sport, nos décompensations du week-end et beaucoup trop d'heures sur COD. Au plaisir de venir visiter Toulouse prochainement.

A mes grands-parents, Pépé et Mameu, pour tous les jeudis midi à nous accueillir, et à manger des bonnes pâtes à la croûte même si pépé se demande où on a acheté les tomates. Je sais que vous serez avec moi pour la soutenance malgré la distance.

Table des matières

Introduction	13
Matériel et méthodes	14
<i>Type d'étude et population</i>	14
<i>Recueil des données</i>	14
<i>Analyse statistique</i>	15
Résultats	15
1) <i>Analyse sur le delta d'HbA1c</i>	20
2) <i>Analyse pour l'HbA1c finale <7%</i>	22
3) <i>Analyse pour une HbA1c finale <7% ou diminution d'HbA1c supérieure à 1</i>	24
Discussion	28
Bibliographie	31

Table des tableaux et des figures

Tableau 1: Description groupe, quantitatif.....	16
Tableau 2: Description groupe, qualitatif.....	17
Tableau 3: Corrélation avec le delta glycémique.....	18
Figure 1 : Corrélation entre l'IMC et le delta glycémique.....	19
Tableau 4: Delta HbA1c selon traitement d'entrée.....	20
Tableau 5: Analyse multivariée sur le delta d'HbA1c ($r^2= 0.688$).....	21
Tableau 6: Comparaison des moyennes pour HbA1c <7%.....	22
Tableau 7: Analyse multivariée pour l'HbA1c <7%.....	23
Tableau 8: Effectif succès vs échec.....	24
Tableau 9: Succès selon traitement d'entrée.....	25
Tableau 10: Analyse multivariée pour Succès vs Echec.....	26
Tableau 11: Succès selon modification de traitement.....	27

Introduction

Le diabète de type 2 est une pathologie de plus en plus fréquente, atteignant actuellement le stade de pandémie mondiale, avec environ 9% de la population adulte atteinte (1). En France, 5.4% de la population sont diabétiques de type 2, et cette prévalence ne cesse d'augmenter. La gravité du diabète est liée à ses complications, micro et macrovasculaires. En effet, il est responsable de plus de 5 millions de décès dans le monde, notamment à cause d'atteintes cardiovasculaires (2).

L'enjeu principal de la prise en charge du diabète est donc de prévenir la survenue de ces complications. Pour cela, plusieurs études ont montré qu'il fallait obtenir et maintenir un contrôle glycémique satisfaisant (3–5). Ce qui n'est pas chose facile malgré le large panel thérapeutique disponible aujourd'hui. En effet, le diabète de type 2 est une maladie évolutive, nécessitant une adaptation et une optimisation régulières du traitement, jusqu'à parfois l'introduction d'une insulinothérapie.

L'efficacité de l'insuline dans le diabète de type 2 est désormais une évidence (3,6–9), mais il n'existe pas de recommandations précises sur le stade où l'insuline devient nécessaire (10,11). Bien que la pathologie se caractérise par une diminution progressive de l'efficacité des cellules béta pancréatiques, l'appréciation de leur fonction est difficile. De plus, il existe souvent une réticence à débiter ce traitement, tant pour les patients que pour les cliniciens : peur des injections, peur de la prise de poids, risque d'hypoglycémie, sentiment d'échec (12,13).

Le choix de l'insulinothérapie est donc fait d'après l'appréciation du clinicien en utilisant un panel d'arguments. Le contrôle insuffisant des glycémies sous traitement oral, les signes cliniques d'insulinopénie, la cétose sont des indices pouvant laisser suspecter une action insuffisante des cellules béta pancréatiques et justifier une mise sous insuline (14).

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à un autre critère : le delta glycémique préprandial-postprandial. En effet, nous pouvons différencier plusieurs profils glycémiques dans le diabète de type 2 : des profils à glycémie modérément élevée, stables sur la journée, et des profils beaucoup plus fluctuants, notamment avec une grosse variabilité préprandiale, voire parfois des hypoglycémies. Ce dernier profil semble plus proche du diabète de type 1, avec une insulinopénie importante, quand le premier nous semble plus caractérisé par son insulino-résistance.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer l'efficacité de l'introduction d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 en fonction de leur delta glycémique préprandial-postprandial. Dans un second temps, nous avons recherché d'autres critères cliniques et biologiques pouvant prédire une bonne indication de la mise sous insuline.

Matériel et méthodes

Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Dijon entre juillet 2016 et septembre 2017. Les patients inclus étaient hospitalisés pour prise en charge de leur diabète de type 2 et bénéficiaient de l'introduction d'une insulinothérapie. Il pouvait s'agir d'une découverte de diabète comme d'un diabète plus ancien.

Nous avons exclu les patients bénéficiant d'une introduction d'analogue du GLP-1 concomitante à celle de l'insuline, et les patients ayant un diabète avec anticorps anti-GAD ou anti-IA2 positifs.

Recueil des données

Le delta glycémique a été évalué de manière rétrospective en consultant les dossiers papier des patients. Il a été calculé en faisant la moyenne des deltas glycémiques pré-postprandiaux lors de l'introduction d'insuline. Chez les patients dont l'hospitalisation était prolongée, la moyenne est faite sur les cinq premiers jours de traitement.

L'efficacité de l'introduction de l'insuline a été évaluée en faisant une moyenne des HbA1c à trois mois et six mois de l'hospitalisation, ce qui a permis d'obtenir un delta d'HbA1c. Le critère succès était retenu pour une diminution de l'HbA1c $>1\%$ ou l'obtention d'une HbA1c $<7\%$. Ces résultats ont été recueillis en interrogeant la base de données informatiques du CHU ou en contactant directement les patients.

Toutes les autres données (paramètres anthropométriques, paramètres biologiques, traitements) ont été recueillies par l'analyse des dossiers médicaux de manière rétrospective.

Les paramètres suivants ont été mesurés par les méthodes standards : LDLc, HDLc, triglycéridémie, créatininémie, micro-albuminurie, ASAT, ALAT.

Analyse statistique

Les caractéristiques de base ont été exprimées en moyenne +/- écart-type et les prévalences ont été exprimées en pourcentage.

Les données quantitatives entre deux groupes ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les données qualitatives entre deux groupes ont été comparées à l'aide du test du Chi-2.

Le test de corrélation de Pearson a été utilisé pour analyser la relation entre 2 variables quantitatives.

L'analyse multivariée a été réalisée par régression linéaire multiple pour les variables dépendantes quantitatives et par régression logistique pour les variables dépendantes qualitatives.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Chicago, Illinois, US).

Les résultats ont été jugés statistiquement significatifs pour une valeur de $p < 0.05$.

Résultats

129 patients diabétiques de type 2 ont été hospitalisés et mis sous insuline entre juillet 2016 et septembre 2017. 13 ont été exclus car également mis sous analogue de GLP-1. 42 et du fait de données manquantes (delta glycémique, HbA1c à distance).

La cohorte finale comprend 74 patients, 39 hommes et 35 femmes, d'âge moyen 63.8 ± 13.7 ans et d'IMC 30.1 ± 6.8 kg/m². La durée de la maladie était de 10.9 ± 7.9 années avec une HbA1c initiale à 10.3 ± 2.2 %. Le delta glycémique moyen était de 0.35 ± 0.22 g/l. Les caractéristiques biologiques sont répertoriées dans le tableau 1, et les traitements dans le tableau 2.

	Nombre	Moyenne ± SD
Age	74	63.8 ± 13.7
Durée du diabète (années)	73	10.9 ± 7.9
IMC (kg/m²)	69	30.1 ± 6.8
HbA1c initiale (%)	74	10.3 ± 2.2
Créatinine (µmol/l)	73	80 ± 43
Micro-albuminurie (mg/l)	66	213 ± 691
LDLc (g/l)	73	0.9 ± 0.4
HDLc (g/l)	73	0.4 ± 0.1
Triglycérides (g/l)	73	1.8 ± 1
ASAT (UI/l)	74	22 ± 15
ALAT (UI/l)	74	32 ± 20
HbA1c post (%)	74	7.4 ± 1.4
Delta glycémique (g/l)	74	0.35 ± 0.22

Tableau 1: Description groupe, quantitatif.

	Effectif
Sexe Ratio (H/F)	39 /35 (52.7%/42.3%)
<u>Traitement d'entrée :</u>	
Biguanide, n (%)	50 (67.6%)
Sulfamide/glinide, n (%)	42 (56.8%)
I-DPP4, n (%)	21(28.4%)
A-GLP1, n (%)	19 (25.7%)
<u>Traitement de sortie :</u>	
biguanide, n (%)	56 (75.7%)
Sulfamide/glinide, n (%)	55 (74.3%)
I-DPP4, n (%)	15 (20.3%)
A-GLP1, n (%)	14 (18.9%)
Insuline lente, n (%)	74 (100%)
Insuline rapide, n (%)	22 (29.7%)

Tableau 2: Description groupe, qualitatif.

Le delta glycémique était inversement corrélé à l'IMC ($p=0.002$) (figure 3) mais non corrélé au delta d'HbA1c (tableau 3).

	Ratio	p
Age	0.009	0.940
Durée diabète (années)	0.097	0.415
IMC (kg/m²)	-0.370	0.002
Créatinine (µmol/l)	-0.128	0.281
LDL (g/l)	0.029	0.806
HDL (g/l)	0.018	0.883
Triglycérides (g/l)	0.027	0.819
ASAT (UI/l)	-0.095	0.421
ALAT (UI/l)	-0.070	0.555
Delta HbA1c (%)	0.056	0.639

Tableau 3: Corrélation avec le delta glycémique

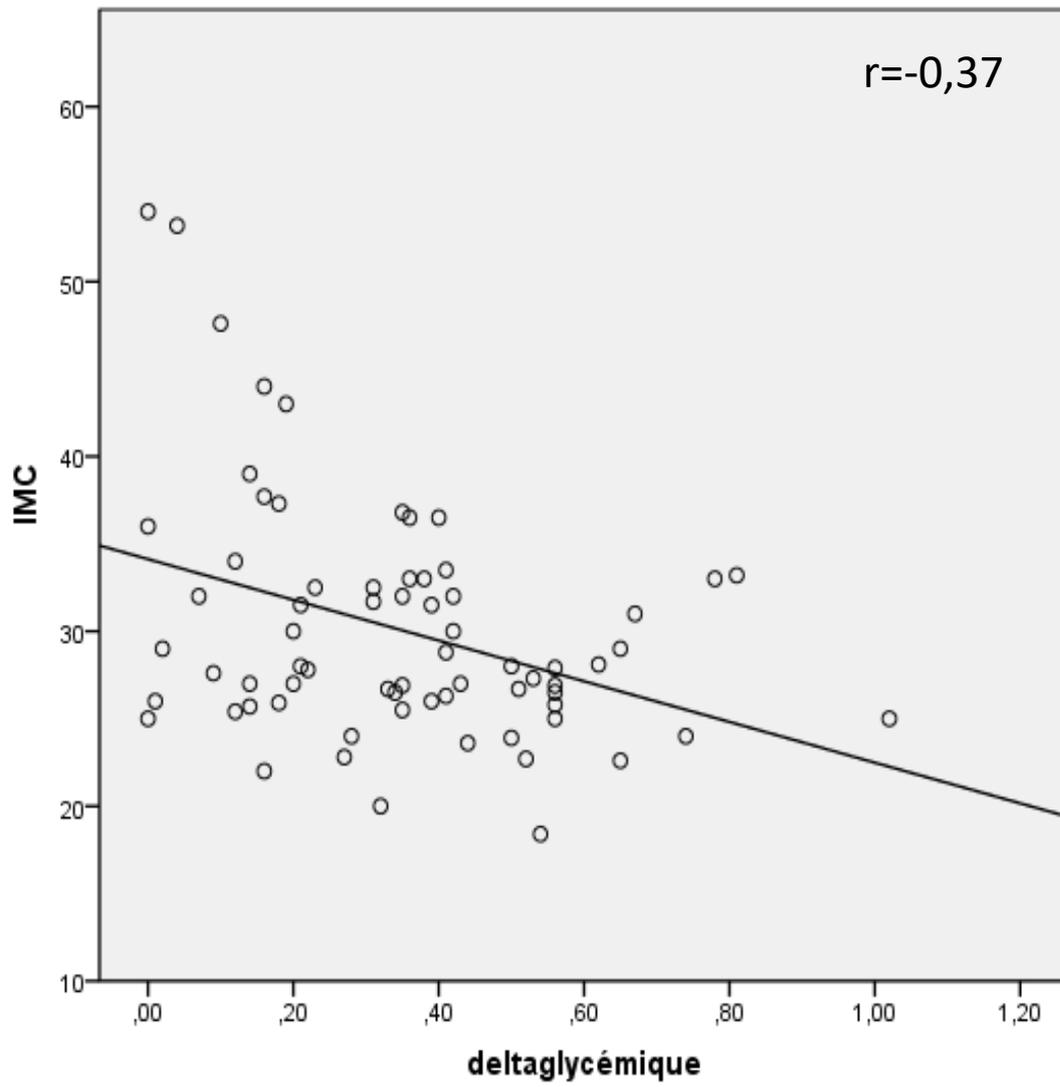


Figure 1 : Corrélation entre l'IMC et le delta glycémique

1) Analyse sur le delta d'HbA1c

Le delta d'HbA1c était significativement plus important chez les patients qui n'étaient pas traités initialement par biguanide (-4.4 ± 3.2 vs -2.1 ± 1.7 , $p=0.002$), pas traités par sulfamide ou glinide (-3.6 ± 3 vs -2.2 ± 1.8 , $p = 0.032$), ni par inhibiteur de DPP4 (-3.3 ± 2.8 vs -1.7 ± 1.8 , $p=0.005$) (tableau 4).

		Delta HbA1c (%)	p
Traitement par biguanide	Oui	-2.1 ± 1.7	0.002
	Non	-4.4 ± 3.2	
Traitement par sulfamide/glinide	Oui	-2.2 ± 1.8	0.032
	Non	-3.6 ± 3	
Traitement par I-DPP4	Oui	-1.7 ± 1.8	0.005
	Non	-3.3 ± 2.8	
Traitement par A-GLP1	Oui	-2.4 ± 1.8	0.327
	Non	-3 ± 2.7	

Tableau 4: Delta HbA1c selon traitement d'entrée

L'analyse multivariée montre que le traitement d'entrée par biguanide est significativement corrélé au delta d'HbA1c (coefficient 0.909 , écart type 0.083 , p =0.022) et que l'HbA1c initiale y est inversement corrélée (coefficient -0.842 , écart type 0.387 , p = 0.001). Le R² est égal à 0.688, ce modèle explique donc 68.8% des résultats (tableau 5).

	Coefficient	Ecart-type	p
HbA1c (%)	-0.842	0.083	0.001
Biguanide	0.909	0.387	0.022
Age			0.179
Durée diabète (années)			0.579
Sexe			0.108
IMC (kg/m²)			0.139
delta glycémique			0.877
Sulfamide/ glinide			0.183
I-DPP4			0.376

Tableau 5: Analyse multivariée sur le delta d'HbA1c (r²= 0.688)

2) Analyse pour l'HbA1c finale <7%

33 patients (44.6 %) ont obtenu une HbA1c <7%. Le seul facteur qui diffère de manière significative chez ces patients est le delta d'HbA1c (-3.9 ± 2.7 vs 2 ± 1.9 , $p = 0.001$) (tableau 6).

	HbA1c <7%	HbA1c > 7%	p
Nombre	33 (44.6%)	41 (55.4%)	
Delta HbA1c (%)	-3.9 ± 2.7	-2 ± 1.9	0.001
Age	64.1 ± 12.6	63.6 ± 14.6	0.868
Durée diabète (années)	11.1 ± 10.1	10.9 ± 5.9	0.909
IMC (kg/m²)	28.9 ± 4.6	31.1 ± 8.3	0.174
HbA1c (%)	10.2 ± 2.5	10.4 ± 1.9	0.666
Créatinine (µmol/l)	83.3 ± 53	77.3 ± 33.6	0.555
LDLc (g/l)	0.90 ± 0.34	0.97 ± 0.343	0.416
HDLc (g/l)	0.42 ± 0.11	0.42 ± 0.14	0.847
Triglycérides (g/l)	1.70 ± 1	2.00 ± 1.1	0.168
ASAT (UI/l)	18.5 ± 11	25.2 ± 18	0.066
ALAT (UI/l)	28 ± 15	35.4 ± 22	0.105
Delta glycémique (g /l)	0.37 ± 0.22	0.33 ± 0.21	0.386

Tableau 6: Comparaison des moyennes pour HbA1c <7%

En analyse multivariée, le taux d'ASAT est inversement corrélé à l'obtention d'une HbA1c <7% (coefficient -0.60, écart type 0.025 , p =0.018), de même qu'un traitement d'entrée par sulfamide ou glinide (coefficient -1.15 , écart type 0.554 , p =0.039) (tableau 7).

	Coefficient	Ecart-type	p
ASAT	-0.60	0.025	0.018
Sulfamide/ glinide	-1.15	0.556	0,039
HbA1c (%)			0,217
Age			0,240
Durée diabète (années)			0,505
Sexe			0,324
IMC (kg/m²)			0,932
Biguanide			0,515
ALAT			0.992

Tableau 7: Analyse multivariée pour l'HbA1c <7%

3) Analyse pour une HbA1c finale <7% ou diminution d'HbA1c supérieure à 1 (= succès)

59 patients (79.7%) font partie de la catégorie succès. Ces patients avaient un delta d'HbA1c plus important (-3.5 ± 2.3 vs -1 ± 0.7 , $p=0.003$) et étaient diabétiques depuis moins longtemps (10.5 ± 8.5 vs 12.7 ± 5.4 , $p=0.032$) (tableau 8).

	Succès	Echec	p
Nombre	59 (79.7%)	15 (20.3%)	
Delta HbA1c (%)	-3.5 ± 2.3	-1 ± 0.7	0.003
Age	63.2 ± 13.1	66.2 ± 16.2	0.383
Durée diabète (années)	10.5 ± 8.5	12.7 ± 5.4	0.032
IMC (kg/m²)	30.15 ± 7.1	29.8 ± 5.9	0.5
HbA1c (%)	10.7 ± 2.2	8.9 ± 1.5	0.091
Créatinine (µmol/l)	80.8 ± 46.6	77 ± 27.8	0.234
LDLc (g/l)	0.95 ± 0.40	0.89 ± 0.34	0.311
HDLc (g/l)	0.42 ± 0.13	0.42 ± 0.11	0.707
Triglycérides (g/l)	1.90 ± 1.1	1.65 ± 0.83	0.388
ASAT (UI/l)	22 ± 15.8	24 ± 15	0.606
ALAT (UI/l)	32 ± 20.6	32 ± 15.7	0.820
Delta glycémique (g/l)	0.34 ± 0.22	0.37 ± 0.22	0.822

Tableau 8: Effectif succès vs echec

		Succès	Echec	p
Traitement par biguanide	Oui	37	13	0.122
	Non	22	2	
Traitement par sulfamide/glinide	Oui	32	10	0.561
	Non	27	5	
Traitement par I-DPP4	Oui	14	7	0.109
	Non	45	8	
Traitement par A-GLP1	Oui	15	4	0.579
	Non	44	11	

Tableau 9: Succès selon traitement d'entrée.

Il n'existe aucun lien significatif entre l'obtention d'un succès et le traitement d'entrée (tableau 9).

En analyse multivariée, nous retrouvons un lien significatif entre l'HbA1c initiale et l'obtention d'un succès (coefficient 0.469, écart type 0.202, p=0.020) (tableau 10).

	Coefficient	Ecart-type	p
HbA1c (%)	0.469	0.202	0.020
Age			0.756
Durée diabète (années)			0.429
Sexe			0.137
IMC (kg/m²)			0.802
Sulfamide/ glinide			0.486
Biguanide			0.125
I-DPP4			0.190
ASAT (UI/l)			0.457
ALAT (UI/l)			0.933
Delta glycémique (g/l)			0.682

Tableau 10: Analyse multivariée pour Succès vs Echec

Nous avons également analysé l'existence ou non d'un succès selon les modifications de traitement associées à l'introduction d'une insulinothérapie. Nous ne retrouvons pas de lien significatif, quel que soit le traitement concerné (tableau 11).

		Succès	Echec	p
Ajout de biguanide	Oui	12	1	0.175
	Non	43	11	
	Retrait	4	3	
Ajout de sulfamide/glinide	Oui	15	2	0.228
	Non	42	11	
	Retrait	2	2	
Ajout de I-DPP4	Oui	1	2	0.753
	Non	53	13	
	Retrait	5	2	
Ajout de A-GLP1	Oui	0	0	0.256
	Non	56	13	
	Retrait	3	2	

Tableau 11: Succès selon modification de traitement

Discussion

Dans cette étude, nous ne retrouvons pas de lien significatif entre le delta glycémique préprandial-postprandial et la réponse à l'introduction d'une insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2.

Les autres résultats montrent principalement l'HbA1c initiale comme facteur prédictif d'une bonne efficacité de l'insulinothérapie, s'expliquant facilement par le fait qu'elle est incluse dans le delta glycémique qui est un de nos critères de jugement principaux. Cependant, ni l'IMC, ni la fonction rénale (représentée par la créatininémie), ni la fonction hépatique (représentée par le taux d'ASAT et ALAT), ni le profil lipidique ne permettent de prédire d'une bonne réponse à l'insuline.

Ces résultats renforcent l'idée que l'introduction de l'insuline dans le diabète de type 2 ne peut être faite sur un seul critère, mais dépend plus d'un faisceau d'arguments cliniques et biologiques qui restent à l'appréciation du clinicien. Cela s'explique par la physiopathologie complexe du diabète de type 2 et l'importance de pathologies associées perturbant le métabolisme glucidique. En effet, outre la difficulté à évaluer la réserve fonctionnelle des cellules béta pancréatiques, l'introduction de l'insuline peut être secondaire à diverses atteintes : insuffisance rénale contre-indiquant d'autres traitements, cirrhose (15), pancréatite, maladie inflammatoire chronique ou cancer nécessitant une corticothérapie.

L'intensification du traitement dans le diabète de type 2 et le strict contrôle des glycémies ont été discutés ces dernières années dans la littérature. Bien que plusieurs études aient montré une sécurité de l'utilisation de l'insuline et une efficacité sur la réduction du risque de complications micro et macrovasculaires (ORIGIN, UKPDS, ADVANCE(3,4,6,16)), d'autres comme l'étude ACCORD (17) semblaient montrer une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients au contrôle glycémique très strict (HbA1c <6%). Cependant, ces patients étaient plus fragiles : plus âgés, et à haut risque cardiovasculaire. Cela a amené à personnaliser les objectifs glycémiques et à adapter les thérapeutiques (recommandations SFD 2012 et HAS 2013). De plus, l'ADA (American Diabetes Association) et l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) vont très prochainement publier de nouvelles recommandations sur le traitement du diabète de type 2, intégrant une stratégie de prise en charge individualisée et la prévention cardiovasculaire comme priorité.

Dans notre étude nous avons également analysé l'impact des traitements associés à l'introduction de l'insuline. Nos résultats montrent une diminution plus importante de l'Hba1c chez les patients n'ayant pas de biguanides, de sulfamides ou d'inhibiteur de DPP-4 à l'entrée dans le service (ces traitements étant le plus souvent associés à l'insuline à la sortie). Pour l'obtention d'une HbA1c <7%, l'association de sulfamides à l'insuline ressort significativement plus efficace. Cependant, l'obtention de notre critère succès n'était pas significativement corrélée à un traitement initial ou à un ajout de traitement. L'explication à l'absence de résultats avec les analogues de GLP-1 est sûrement due à l'exclusion des patients ayant bénéficié de leur introduction en même temps que l'insuline. Finalement, l'analyse de ces traitements retrouve des résultats variables, probablement du fait de leurs mécanismes d'actions variés, complexes et à plusieurs niveaux.

Tout d'abord les biguanides, qui diminuent la production hépatique de glucose en inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale. La metformine possède de plus une action intestinale en augmentant l'utilisation du glucose et augmente le taux de GLP1 (18–20).

Ensuite les sulfamides, qui sont insulino-sécréteurs en agissant directement au niveau des cellules bêta pancréatiques (21,22).

Les inhibiteurs de DPP-4 vont quant à eux ralentir la dégradation du GLP1.

Finalement, les analogues de GLP1, qui vont pouvoir agir sur l'équilibre glycémique par plusieurs mécanismes: stimulation de la sécrétion d'insuline gluco-dépendante, diminution de la libération sanguine du glucagon, ralentissement de la vidange gastrique, augmentation de la prolifération des cellules bêta pancréatiques et ralentissement de leur apoptose (23–25). Dernièrement, l'étude LEADER (26) a montré un bénéfice du liraglutide sur la mortalité cardiovasculaire. Les analogues de GLP-1 semblent également avoir d'autres effets, comme une action anti-inflammatoire (27) ou encore une modulation de l'humeur (28), sur lesquels des recherches sont toujours en cours. L'arrivée des inhibiteurs de SGLT2 ajoute encore un nouveau mécanisme au contrôle du métabolisme glucidique en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose(29). Tous ces traitements agissent à différents niveaux, sur différents organes et par des mécanismes complexes expliquant la grande difficulté à généraliser leurs règles de prescription.

Une des limites principales de notre étude est le manque de puissance, secondaire aux nombreux perdus de vue (42 sur 129 patients, soit 32%). En effet, une grande partie des hémoglobines glyquées à distance n'a pas été réalisée, ou n'a pu être récupérée. De plus certains patients n'ont pu bénéficier de la mesure du delta glycémique suite à un manque de données dans les dossiers. Une autre limite est la petite valeur du delta glycémique et sa variabilité faible (0.35 ± 0.22 g/l). Malheureusement les deltas glycémiques n'ont pu être mesurés avant l'introduction de l'insuline (la plupart des patients hospitalisés recevaient ce traitement en première intention devant les valeurs élevées des glycémies), ce qui explique la limite des valeurs retrouvées. De plus, la population étudiée était une population hospitalisée en CHU, ce qui n'est pas représentatif de la population générale. Les patients présentaient des hyperglycémies souvent sévères et des comorbidités associées, motivant une intensification thérapeutique.

En conclusion, il n'existe pas de réponse simple à la question : Quand doit-on commencer le traitement par insuline chez un patient diabétique de type 2 ? Ni notre analyse du delta glycémique, ni les autres critères mesurés n'étaient prédictifs d'une bonne efficacité de l'insulinothérapie. Le traitement doit être adapté à chaque patient et à son objectif d'HbA1c, et l'arrivée permanente de nouvelles molécules et formes d'insulinothérapie permettent de répondre de plus en plus efficacement à cette demande personnalisée.

THESE SOUTENUE PAR Mr HOURDIN Antoine

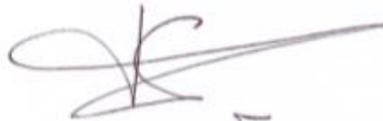
CONCLUSIONS

Nous avons réalisé une étude prospective recherchant des critères prédictifs de bonne réponse à l'insuline, et notamment le delta glycémique préprandial – postprandial, chez les patients diabétiques de type 2 hospitalisés au CHU de Dijon entre juillet 2016 et septembre 2017.

Notre cohorte comprenait 74 patients, et pour 59 d'entre eux l'introduction d'insuline était un succès. Seule l'HbA1c initiale était corrélée à ce résultat. Ni le delta glycémique, ni les autres critères analysés n'étaient prédictif d'une bonne efficacité de l'insulinothérapie. Les traitements qui y étaient associés ne modifiaient pas le résultat de façon significative.

Cette étude souligne l'absence de règle simple permettant de justifier la prescription d'insuline. La complexité de la physiopathologie du diabète de type 2 et la multitude de ces traitements justifient une approche personnalisée du patient et de ses objectifs.

Le Président du jury,



Pr. B. Vergès

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 12 SEPTEMBRE 2018
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

Bibliographie :

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB, "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications", in *Nature Reviews Endocrinology*, févr 2018;14(2):88-98.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, "Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial", in *Diabetes Care*, févr 1993;16(2):434-44.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
4. 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*. 9 oct 2008;359(15):1577-89.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. mai 1995;28(2):103-17.
6. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 26 juill 2012;367(4):319-28.
7. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. mars 2006;49(3):442-51.
8. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. juin 2006;29(6):1269-74.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. nov 2003;26(11):3080-6.
10. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes [Internet]. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2005 [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: http://library.imf.org/Restricted/docs/IDF_GlobalGuidelineForType2Diabetes.pdf
11. 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*. juin 2012;35(6):1364-79.

12. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care*. 1 oct 2005;28(10):2543-5.
13. Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians' misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complicat*. août 2007;21(4):220-6.
14. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care*. juin 2014;37(6):1499-508.
15. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, McIntyre N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia*. févr 1993;36(2):121-8.
16. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
17. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, et al. Epidemiologic Relationships Between A1C and All-Cause Mortality During a Median 3.4-Year Follow-up of Glycemic Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. mai 2010;33(5):983-90.
18. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
19. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 31 août 1995;333(9):550-4.
20. Violette B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. mars 2012;122(6):253-70.
21. Herbst KJ, Coltharp C, Amzel LM, Zhang J. Direct activation of Epac by sulfonylurea is isoform selective. *Chem Biol*. 25 févr 2011;18(2):243-51.
22. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. janv 2012;14 Suppl 1:9-13.
23. Leech CA, Dzhura I, Chepurny OG, Kang G, Schwede F, Genieser H-G, et al. Molecular Physiology of Glucagon-Like Peptide-1 Insulin Secretagogue Action in Pancreatic β Cells. *Prog Biophys Mol Biol*. nov 2011;107(2):236-47.
24. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. déc 2003;144(12):5149-58.
25. Netgen. Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 4 sept 2018]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-206/Role-et-place-des-analogues-du-GLP-1-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>

26. 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*. 28 2016;375(4):311-22.
27. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control [Internet]. *Mediators of Inflammation*. 2016 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/3094642/>
28. Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka KP. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology*. 1 mars 2016;65:54-66.
29. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66:255-70.

TITRE DE LA THESE :

EVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'INTRODUCTION D'UNE INSULINOTHERAPIE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 SELON LE DELTA GLYCEMIQUE PREPRANDIAL-POST-PRANDIAL.

AUTEUR : HOURDIN ANTOINE

RESUME :

Objectif : Une majorité des patients diabétiques de type 2 seront traités par insuline au cours de l'évolution de leur maladie. Cependant, il n'existe pas de recommandations précises sur le stade où ce traitement devient nécessaire. Nous avons donc évalué l'efficacité de l'introduction d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 en fonction de leur delta glycémique préprandial-postprandial.

Matériel et méthodes : Nous avons inclus tous les patients diabétiques de type 2 hospitalisés au CHU de Dijon entre juillet 2016 et septembre 2017 et bénéficiant d'une introduction d'insuline. Les patients bénéficiant d'une introduction d'analogue de GLP-1 concomitante étaient exclus. Le critère succès était retenu pour une diminution de l'HbA1c $>1\%$ ou l'obtention d'une HbA1c $<7\%$, et qui constituait notre critère de jugement principal. Nous avons ensuite analysé d'autres critères cliniques et biologiques qui pourraient être prédictifs d'une bonne réponse à l'insuline.

Résultats : 74 patients ont été inclus, 59 (79.7%) introductions d'insuline étaient des succès. Parmi le delta glycémique et les autres critères secondaires étudiés, seule l'HbA1c initiale était corrélée à l'obtention d'un succès ($p=0,020$). Les traitements associés à l'insulinothérapie ne modifiaient pas significativement le résultat.

Conclusion : Nos résultats montrent qu'il n'existe pas de critère prédictif simple permettant d'estimer l'efficacité d'une insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2. L'introduction de l'insuline reste à l'appréciation du clinicien et doit être confrontée aux autres options thérapeutiques selon les caractéristiques du patient et son objectif d'HbA1c.

MOTS-CLES : DIABETE DE TYPE 2, INSULINE, DELTA GLYCEMIQUE.