AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015

FACULTÉ DE PHARMACIE

T H È S E

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 juin 2015, sur un sujet dédié à :

Diabète de type 2 et médicaments à effet « incrétine » : Évaluation des connaissances de ces nouveaux antidiabétiques au sein de l'équipe officinale

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par **Charlotte MUNTZ**

née le 14 juin 1988 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	**Madame LEININGER-MULLER Brigitte,**	**Professeur des Universités**

Directeur :	Monsieur TROCKLE Gabriel,	Maître de conférences Pharmacologie
Juges :	Madame MAYER Laura,	Assistante spécialiste Diabétologie
	Madame BADIA Mélanie,	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Études
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU	Gérald CATAU
Thérèse GIRARD	Jean-Claude CHEVIN
Michel JACQUE	Jocelyne COLLOMB
Pierre LABRUDE	Bernard DANGIEN
Lucien LALLOZ	Marie-Claude FUZELLIER
Pierre LECTARD	Françoise HINZELIN
Vincent LOPPINET	Marie-Hélène LIVERTOUX
Marcel MIRJOLET	Bernard MIGNOT
Maurice PIERFITTE	Jean-Louis MONAL
Janine SCHWARTZBROD	Blandine MOREAU
Louis SCHWARTZBROD	Dominique NOTTER
	Christine PERDICAKIS
ASSISTANTS HONORAIRES	Marie-France POCHON
	Anne ROVEL
Marie-Catherine BERTHE	Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Annie PAVIS	

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Économie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Épidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*

Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

<u>À ma Présidente de thèse,</u>

Madame Brigitte LEININGER-MULLER, *Professeur des Universités de Biochimie à la faculté de Pharmacie de Nancy*

Pour avoir accepté de présider le jury chargé d'évaluer ce travail.
Pour vos enseignements durant notre cursus.
Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

<u>À mon Directeur de thèse,</u>

Monsieur Gabriel TROCKLE, *Maître de conférences de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Nancy*

Pour avoir accepté la direction de cette thèse et pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail.
Pour votre gentillesse, vos conseils et votre disponibilité.
Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde reconnaissance.

<u>À mes juges,</u>

Madame Mélanie BADIA, *Docteur en pharmacie*

Pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger mon travail.
Pour ta gentillesse, ton écoute, ta disponibilité.
Pour tes compétences transmises lors de mon stage de sixième année.
Avec toute mon affection.

Madame Laura MAYER, *Assistante spécialiste en Diabétologie*

Pour avoir accepté de juger mon travail avec enthousiasme et sans hésitation.
Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

À ma maman,

Pour ton soutien permanent dans toutes les circonstances.

Pour m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui.

Aucun mot n'est assez fort pour te témoigner toute ma reconnaissance et mon amour.

À mes sœurs, Julie et Romane

Pour vos encouragements pendant ces longues années d'études.

À mon oncle, mon Parrain

Pour avoir toujours cru en moi. Avec ma reconnaissance la plus sincère.

À mes grands-parents,

Pour qui j'ai une énorme pensée et qui auraient été fiers de moi.

À Mathieu,

Pour tout le bonheur que tu m'apportes.

À mes amis,

Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux restant à venir.

À M.MOREAU et toute son équipe,

Pour votre accueil chaleureux et votre pédagogie transmise lors de mon stage de sixième année**.**

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À toute l'équipe de la pharmacie VALLATA,

Pour votre gentillesse et la transmission de vos savoirs au cours de ma première expérience dans le monde du travail.

Veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À toutes les personnes qui ont accepté de prendre de leur temps pour répondre à mon questionnaire.

Table des matières

Introduction 8
I. Le pancréas 9
1. Anatomie 9
2. Histologie 10
II. Les différents types de diabète 11
1. Le diabète de type 1 11
2. Le diabète de type 2 13
3. Les diabètes de type MODY 14
4. Le diabète gestationnel 15
5. Les diabètes secondaires 16

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2 17
I. Épidémiologie 18
II. Physiopathologie 18
1. L'insulinorésistance 18
2. L'insulinosécrétion 19
III. Du dépistage au diagnostic 20
IV. Les complications et leurs traitements 21
1. Les complications métaboliques aiguës 21
a. L'hypoglycémie 21
b. L'acidocétose diabétique 22
c. Le coma hyperosmolaire 23
d. L'acidose lactique 23
2. Les complications dégénératives 24
a. Les complications microvasculaires 24
b. Les complications macrovasculaires 28
c. Les infections 29
V. La stratégie thérapeutique actuelle 30
1. Les mesures hygiéno-diététiques 30
a. Le rééquilibrage alimentaire 30
b. L'exercice physique 31
2. La thérapeutique médicamenteuse 32
a. Les sulfamides hypoglycémiants 33
b. Les glinides 35
c. Les biguanides 37
d. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases 40
e. Les médicaments à effet « incrétine » 41
f. L'insuline 42
3. L'éducation thérapeutique 46
VI. La stratégie médicamenteuse 47
VII. Les perspectives thérapeutiques 49
1. Restituer et/ou maintenir une insulinosécrétion 49
2. Freiner la production hépatique de glucose 49
3. Augmenter la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline 50

DEUXIÈME PARTIE : LES MÉDICAMENTS À EFFET « INCRÉTINE » 51
I. Description de l'effet « incrétine » 52
II. Les deux classes pharmacologiques 54
1. Les analogues du GLP-1 54
2. Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) 57
III. La place de ces nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2 . 60
IV. Les études réalisées sur les incrétines 61

TROISIÈME PARTIE : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES AU SEIN DE L'ÉQUIPE OFFICINALE 62
I. Méthodologie et objectifs de l'enquête 63
1. Méthodologie 63
a. L'élaboration du questionnaire 63
b. Le questionnaire 64
c. La diffusion du questionnaire 69
2. Les objectifs de l'enquête 70
II. Les résultats de l'enquête 71
1. Taille de l'échantillon 71
2. Répartition des statuts au sein de l'équipe officinale 72
3. Répartition des officines selon la typologie 74
4. Présentation des résultats 75
5. Analyse des réponses 78
III. Discussion 106
IV. Synthèse 107
Conclusion 108

Liste des tableaux

TABLEAU I : TABLEAU RECAPITULATIF DES HORMONES SECRETEES PAR LE PANCREAS ET LEUR ACTION DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE 10
TABLEAU II : DIFFERENTS TYPES DE DIABETES MODY ET LEURS CARACTERISTIQUES 14
TABLEAU III : LES STADES DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE 27
TABLEAU IV : LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 33
TABLEAU V : LES GLINIDES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 35
TABLEAU VI : LES BIGUANIDES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 37
TABLEAU VII : LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 40
TABLEAU VIII : LES DIFFERENTES INSULINES DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 43
TABLEAU IX : LES ANALOGUES DU GLP-1 DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 55
TABLEAU X : LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 DISPONIBLES EN FRANCE EN 2014 58
TABLEAU XI : RESULTATS GLOBAUX DE L'ENQUETE OFFICINALE 75
TABLEAU XII : RESULTATS DE L'ENQUETE EN FONCTION DU STATUT DES SONDES 76
TABLEAU XIII : RESULTATS EN FONCTION DE LA LOCALISATION DE L'OFFICINE 77

Liste des figures

FIGURE 1 : ANATOMIE DU PANCREAS 9
FIGURE 2 : HISTOLOGIE DU PANCREAS 10
FIGURE 3 : LECTEUR DE GLYCEMIE MUNI DE BANDELETTE (A GAUCHE) 12
FIGURE 4 : LECTEUR DE GLYCEMIE MUNI DE CASSETTE (A DROITE) 12
FIGURE 5 : SCHEMA SIMPLIFIE DE L'INSULINOSECRETION 19
FIGURE 6 : LA GLYCATION DES PROTEINES 24
FIGURE 7 : FOND D'ŒIL NORMAL (A GAUCHE) 25
FIGURE 8 : FOND D'ŒIL AVEC PRESENCE DE NODULES COTONNEUX (A DROITE) 25
FIGURE 9 : MAL PERFORANT PLANTAIRE 29
FIGURE 10 : STRUCTURE CHIMIQUE DU REPAGLINIDE 35
FIGURE 11 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA METFORMINE 37
FIGURE 12 : MECANISME D'ACTION DE LA METFORMINE 38
FIGURE 13 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACARBOSE 40
FIGURE 14 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MIGLITOL 40
FIGURE 15 : STRUCTURE DE L'INSULINE 42
FIGURE 16 : MECANISME D'ACTION DE L'INSULINE 45
FIGURE 17: DESCRIPTION DE L'EFFET « INCRETINE » 52
FIGURE 18 : REPRODUCTION DE L'EFFET « INCRETINE » : ANALOGUES DU GLP-1 RESISTANTS A LA DPP-4 OU INHIBITION DE LA DPP-4 54
FIGURE 19 : STRUCTURE SIMPLIFIEE DES ANALOGUES DU GLP-1 54
FIGURE 20 : STRUCTURE CHIMIQUE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 57
FIGURE 21 : MODE D'ACTION DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 58
FIGURE 22 : REPARTITION DES STATUTS AU SEIN DE L'EQUIPE OFFICINALE 72
FIGURE 23 : REPARTITION DES OFFICINES SELON LA TYPOLOGIE 74
FIGURE 24 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES CONNAISSANCES DE L'EQUIPE OFFICINALE DES RECOMMANDATIONS DE LA HAS DE JANVIER 2013 78
FIGURE 25 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LA PLACE DES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 80
FIGURE 26 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LA CONNAISSANCE DES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES . 82
FIGURE 27 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LA CLASSE THERAPEUTIQUE RECOMMANDEE CHEZ UN PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 PRESENTANT UN IMC ≥ 30 OU SI UNE PRISE DE POIDS ET/OU LA SURVENUE D'HYPOGLYCEMIE SONT DES SITUATIONS PREOCCUPANTES 84
FIGURE 28 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT L'UTILISATION DES MEDICAMENTS A EFFET "INCRETINE" PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT 85
FIGURE 29 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES ANALOGUES DU GLP-1 ET UNE ADAPTATION DES DOSES 86
FIGURE 30 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES ORAUX ET LES HYPOGLYCEMIES 87
FIGURE 31 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT L'ADMINISTRATION DES GLIPTINES ET LES REPAS 88
FIGURE 32 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES GLIPTINES ET LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 89
FIGURE 33 : LA REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES GLIPTINES 90
FIGURE 34 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE BYETTA® ET LES REPAS 92

FIGURE 35 : BYETTA® ET FREQUENCE D'ADMINISTRATION 93
FIGURE 36 : REPARTITION DES REPONSES A LA QUESTION "QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE BYETTA® ?" 94
FIGURE 37 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LE MODE DE CONSERVATION DE BYETTA® 95
FIGURE 38 : VICTOZA® ET FREQUENCE D'ADMINISTRATION 96
FIGURE 39 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE VICTOZA® ET LES REPAS 97
FIGURE 40 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LE PRINCIPAL EFFET INDESIRABLE DES ANALOGUES DU GLP-1 98
FIGURE 41 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES ET LES GLIPTINES 99
FIGURE 42 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LA CONDUITE A TENIR EN CAS D'ASSOCIATION DES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES AVEC UN SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT 103
FIGURE 43 : REPARTITION DES REPONSES CONCERNANT LA MOLECULE COMMUNE RETROUVEE DANS LES ASSOCIATIONS FIXES DES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES ORAUX 104

Liste des annexes

ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL SUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS 109
ANNEXE 2 : MAIL ENVOYE AU DIRECTEUR MARKETING DE LA SOCIETE PHARMAGEST INTERACTIVE 110
ANNEXE 3 : LES OBJECTIFS GLYCEMIQUES SELON LE PROFIL DU PATIENT 111
ANNEXE 4 : REPONSES ATTENDUES AU QUESTIONNAIRE DESTINE A L'EQUIPE OFFICINALE 112
ANNEXE 5 : ACCES AU QUESTIONNAIRE SUR LA PAGE D'ACCUEIL DE LGPI® LORS DE SA MISE EN LIGNE SUR LE PORTAIL 116
ANNEXE 6 : APERÇU D'UNE PARTIE DU QUESTIONNAIRE LORS DE LA MISE EN LIGNE SUR LGPI® 117

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

GIP : Glucose dependent insulinotropic Polypeptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IG : Index Glycémique

IMC : Indice de Masse Corporelle

MODY : Maturity-Onset Diabetes of the Young

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Introduction

De nos jours, le diabète est un problème de santé publique important.
C'est une maladie en plein essor, étroitement liée à l'évolution de notre mode de vie (sédentarité, mauvaise alimentation, etc.). On parle alors de véritable « épidémie ».
Dans le monde, on estime à 387 millions le nombre de personnes diabétiques. À ce jour, 46 % des cas ne sont pas diagnostiqués. (FEDERATION INTERNATIONALE DU DIABETE 2013)
Ses coûts pour la société sont élevés et ne cessent d'augmenter.
En 2030, l'OMS prévoit que le diabète sera la septième cause de décès dans le monde. (« ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE » 2014)

Initialement silencieux, le diabète est une maladie chronique pouvant être à l'origine de complications graves et irréversibles.

Au cours de ces dernières années, la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 a évolué. Des nouvelles classes d'antidiabétiques ont fait leur apparition. Ces nouvelles classes pharmacologiques distinguent d'une part les analogues du GLP-1 ou encore appelés incrétinomimétiques et d'autre part les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines. Ces nouveaux antidiabétiques proposent aux cliniciens des alternatives thérapeutiques multiples de bithérapies, voire de trithérapies ainsi que des associations plus complexes ayant pour objectifs d'optimiser le contrôle glycémique et de retarder le passage à l'insulinothérapie. (MAJUMDAR et INZUCCHI 2013)

Le domaine de la pharmacie est en évolution permanente. Le pharmacien a un rôle précieux dans la prise en charge du patient diabétique et la mise à jour de ses connaissances est fondamentale. Cette dernière est axée dans l'intérêt majeur des patients, afin de permettre une prise en charge globale, optimale et personnalisée.
Dans ce contexte, il est intéressant de faire le point sur les connaissances de ces nouvelles classes d'antidiabétiques au sein de l'équipe officinale.

I. Le pancréas

1. Anatomie

Le pancréas est une glande située dans la région abdominale, derrière l'estomac, au-dessus et en avant des reins.

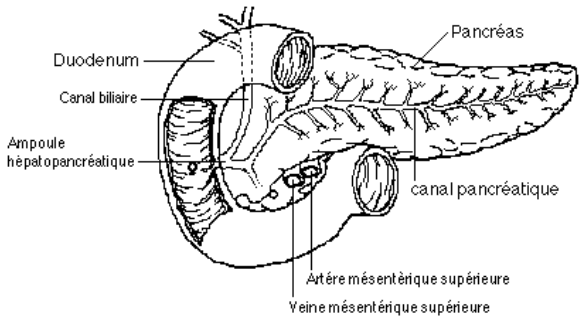


Figure 1 : Anatomie du pancréas
(Source : Histologie-l'essentiel)

Il s'agit d'une **glande amphicrine** ; c'est-à-dire une glande à deux composantes, à la fois exocrine et endocrine.
Une glande endocrine est une glande qui déverse les produits synthétisés directement dans le sang. À l'inverse, une glande exocrine déverse ses produits en dehors de la circulation sanguine.

Au niveau du pancréas, la fonction exocrine correspond à une excrétion enzymatique déversée par le canal de Wirsung (canal principal du pancréas), dans le duodénum.
La fonction endocrine est une sécrétion d'hormones, importantes dans la régulation de la glycémie, directement dans le sang.

2. Histologie

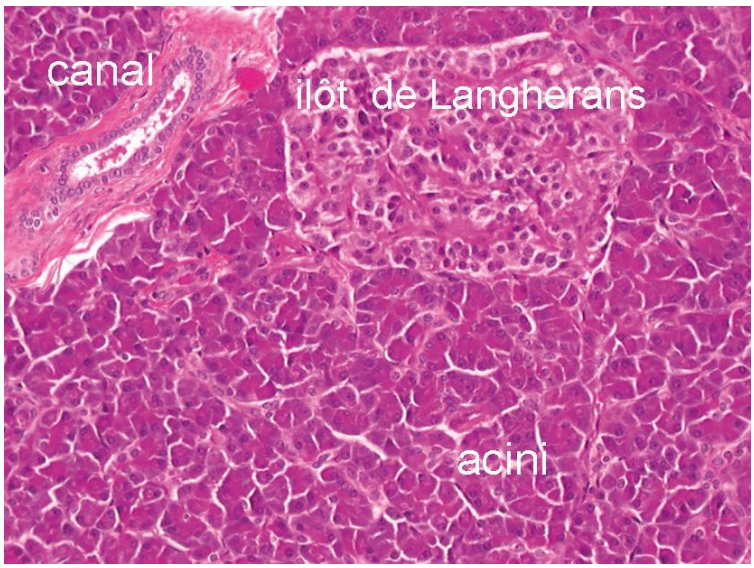


Figure 2 : Histologie du pancréas
(Source : Université Médicale Virtuelle Francophone)

➢ Le pancréas exocrine

Le pancréas est structuré autour de nombreux lobules reliés entre eux par du tissu conjonctif lâche. Les acini pancréatiques sont les unités sécrétoires. Ce sont des cellules légèrement allongées. (FAWCETT et JENSH 2002)

➢ Le pancréas endocrine

Le parenchyme endocrine est formé d'un tissu parenchymateux richement vascularisé que l'on nomme « îlots de Langerhans ». On distingue quatre types cellulaires présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Tableau récapitulatif des hormones sécrétées par le pancréas et leur action dans le métabolisme glucidique
(Source : Aide aux Jeunes Diabétiques)

Types de cellules	Produit de sécrétion	Action dans le métabolisme glucidique
Cellules alpha	Glucagon	Hormone hyperglycémiante
Cellules bêta	Insuline	Hormone hypoglycémiante
Cellules delta	Somatostatine	Hormone hyperglycémiante
Cellules PP	Polypeptide pancréatique	Aucune

Au niveau histologique, ces quatre types de cellules ne sont pas distinguables, hormis par des colorations particulières sélectives.

II. Les différents types de diabète

Le diabète se définit comme un état d'hyperglycémie chronique. Ce terme provient du grec « diabainen » signifiant « qui passe au travers ». Cette expression fait référence à la polyurie ; c'est-à-dire à la fuite des urines, caractéristique de la maladie. En 1879, Émile Lancereaux fut le premier à distinguer le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

1. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (anciennement appelé diabète insulinodépendant ou diabète juvénile) est défini comme une maladie auto-immune au cours de laquelle on observe une destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.
Le diabète de type 1 touche généralement **les enfants et les jeunes adultes**, bien qu'il puisse apparaître à tous les âges.
En France, plus de 300 000 personnes sont concernées par le diabète de type 1 soit approximativement 10 % de l'ensemble des personnes diabétiques.
On observe une hausse des personnes atteintes du diabète de type 1 même si les causes de ce type de diabète ne sont pas clairement établies. En revanche, des facteurs génétiques prédisposant et des facteurs environnementaux (infections virales, intoxications, nutrition) initiant le processus auto-immun seraient identifiés.

On caractérise une phase de « pré diabète » au cours de laquelle a lieu une réaction auto-immune. Ce processus auto-immun résulte de la présence d'auto-anticorps dirigés contre certaines cellules bêta des îlots de Langerhans. On dénombre principalement quatre types d'auto-anticorps :

- Auto-anticorps anti-ICA = anti îlots de Langerhans,
- Auto-anticorps anti-IA2 = anti tyrosine phosphatase,
- Auto-anticorps anti-GAD = anti glutamate décarboxylase,
- Auto-anticorps anti-insuline. (CAREL 2003)

Cette destruction cellulaire conduit à une insulinopénie. L'hyperglycémie apparaît tardivement ; c'est-à-dire lorsque plus de 80 % des cellules bêta ont été détruites.

En général, le diabète de type 1 apparaît de manière très brutale et se traduit par **les signes cardinaux** qui regroupent polyphagie, asthénie, syndrome polyuro-polydipsique et amaigrissement.

Il peut également être découvert lors de la survenue d'une **complication aiguë : l'acidocétose**, qui correspond à une accumulation de corps cétoniques dans l'organisme. Ce phénomène apparaît lorsque l'organisme est carencé en insuline et puise dans les réserves de graisse pour pouvoir produire de l'énergie.
L'acidocétose peut évoluer vers le coma acido-cétosique si le traitement insulinique n'est pas initié rapidement.

Aujourd'hui, nous ne connaissons pas de traitement curatif pour le diabète. Le traitement principal du diabète de type 1 est **l'insulinothérapie**. Elle consiste en des injections sous-cutanées réalisées quotidiennement, par le patient lui-même ou par une tierce personne, selon plusieurs schémas thérapeutiques. Ils sont définis en fonction du profil du patient diabétique ; le plus classique étant le basal-bolus. En effet, il consiste à injecter un analogue lent de l'insuline le soir (avant le dîner ou le coucher) associé à trois injections d'un analogue rapide avant les principaux repas. Dans certains cas, l'analogue lent de l'insuline ne suffit pas à couvrir les besoins insuliniques sur 24 heures, le schéma est alors modifié à deux injections d'analogues prolongés par jour : la première avant le petit déjeuner et la seconde le soir (avant le dîner ou coucher).
Une surveillance quotidienne (deux à trois fois par jour) de la glycémie sera nécessaire afin que le patient adapte les doses d'insuline. Cette autosurveillance glycémique se réalise avec un lecteur de glycémie. Le patient prélève une goutte de sang au niveau de son doigt à l'aide d'un autopiqueur muni d'une lancette et la dispose soigneusement sur la bandelette. La bandelette est introduite dans la fente prévue au niveau du lecteur.

Récemment, des lecteurs de glycémie plus perfectionnés sont apparus. Les bandelettes sont remplacées par une cassette qui permet 50 mesures de glycémie.

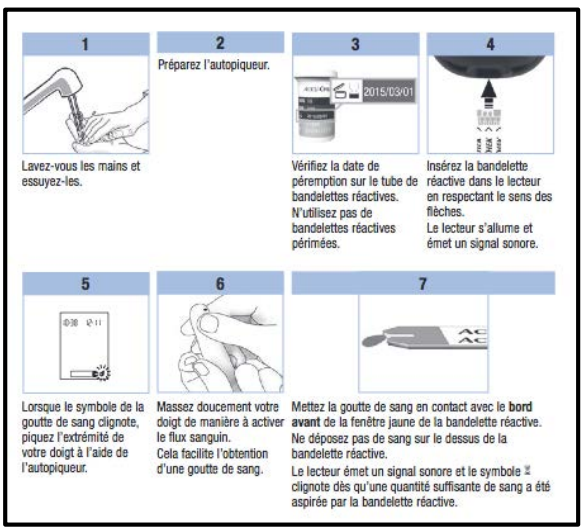


Figure 3 : Lecteur de glycémie muni de bandelette (à gauche)
Figure 4 : Lecteur de glycémie muni de cassette (à droite)
(Source : Accu-chek®)

2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (anciennement appelé diabète non insulinodépendant) est la forme la plus fréquente.
Il correspond à un état d'hyperglycémie chronique qui associe un **déficit d'insulinosécrétion et une insulinorésistance**. L'une ou l'autre de ces deux composantes peut dominer à un degré différent. En effet, il peut être asymptomatique pendant des années et révéler des complications avant même le diagnostic.
Le diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale faisant intervenir de nombreux professionnels de santé. De ce fait, le pharmacien y occupe une place importante.

Le traitement repose d'une part sur la réduction de l'hyperglycémie et d'autre part sur la prévention des complications chroniques du diabète.

Tout d'abord, le traitement est basé sur une modification des habitudes alimentaires associée à une activité physique régulière. Puis, si ces mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse est nécessaire.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une **insulinopénie** qui nécessitera une **insulinothérapie** à moyen ou long terme.

3. Les diabètes de type MODY

Le diabète MODY est un diabète particulier. En fait, il s'agit d'un diabète familial, non insulinodépendant touchant les sujets jeunes. La transmission est de type autosomique dominant. Cela signifie qu'il affecte les deux sexes dans les mêmes proportions et qu'au sein d'une même famille et pour chaque génération, 50 % des personnes sont touchées par la maladie. (AIDE AUX JEUNES DIABETIQUES 2014)

Il existe 6 types de MODY différents dont les mutations portent sur les gènes de la glucokinase (MODY 2) et sur des facteurs de transcription (MODY 1, 3, 4, 5, 6).

Tableau II : Différents types de diabètes MODY et leurs caractéristiques
(Source : Aide aux Jeunes Diabétiques)

	Localisation sur les chromosomes	**Mutations sur le gène**	**Fréquence des mutations en France**
MODY 1	20	HNF-4-alpha	Très rare
MODY 2	7	Glucokinase	50 % des familles MODY
MODY 3	12	HNF-1-alpha	25 % des familles MODY
MODY 4	13	IPF-1	Très rare
MODY 5	17	HNF-1-bêta	Très rare
MODY 6	2	NeuroD1	Très rare

4. Le diabète gestationnel

Selon l'OMS, « le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse ».

On distingue deux populations de femmes :

- Les femmes qui **développent un diabète lors de la grossesse**, mais qui était **préexistant**.

Dans ce premier cas, il existe un risque élevé de malformations congénitales et le diabète persiste après l'accouchement.

- Les femmes qui **développent un diabète lors de la grossesse** et qui **disparaît** après l'accouchement.

Dans ce second cas, il n'y a pas de risques de malformations, car l'organogénèse est terminée. Néanmoins, il existe des dangers pour la mère et pour l'enfant.

Pour la mère, le risque de pré-éclampsie est la complication la plus redoutée et la plus grave. (MC CANCE 2011)

Pour l'enfant, la macrosomie est la complication la plus fréquente. Elle correspond à un poids supérieur à quatre kilos à la naissance.

Le dépistage est réalisé **chez les femmes présentant des facteurs de risque** de diabète gestationnel. La présence d'un des facteurs cités ci-dessous entraîne un dépistage systématique.

- Âge maternel supérieur ou égal à 35 ans ;
- IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 ;
- Antécédents familiaux de diabète (premier degré) ;
- Antécédents personnels de diabète gestationnel ;
- Antécédents d'enfants macrosomes.

D'après les dernières recommandations du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) de 2010, le dépistage est effectué :

- Au premier trimestre, par une glycémie à jeun, avec une valeur limitée à 0,92 g/L ;
- Entre **la 24^{e} et 28^{e} semaine d'aménorrhée**, par une HGPO avec 75 g de glucose puis une lecture de la glycémie à jeun, une heure et deux heures après.

Pour les femmes ne présentant aucun de ces signes, le dépistage n'est pas systématique et est décidé après évaluation médicale. Le dépistage est un **test dynamique** basé sur une HGPO après une **charge orale de 75 g de glucose** puis un dosage de la glycémie.

Les seuils de glycémie sont les suivants :

- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92 g/L ;
- Glycémie à une heure supérieure ou égale à 1,80 g/L ;
- Glycémie à deux heures supérieure ou égale à 1,53 g/L.

Si une seule valeur de glycémie est au-delà des seuils définis ci-dessus, le diagnostic de diabète gestationnel est posé. (COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS/SOCIETE FRANCAISE DE DIABETOLOGIE 2010)

5. Les diabètes secondaires

Suite à certaines affections, différentes formes de diabètes peuvent se développer. On distingue :

- **Les diabètes iatrogènes** :

  Glucocorticoïdes, immunosuppresseurs, neuroleptiques atypiques, antirétroviraux en association, diurétiques thiazidiques, bêta 2 stimulants, etc.

- **Les diabètes extrapancréatiques :**

  Phéochromocytome, acromégalie, syndrome de Cushing, hyperthyroïdie, etc.

- **Les diabètes pancréatiques** :

  Pancréatite chronique, hémochromatose, fibrose kystique, cancer du pancréas, ablation chirurgicale, etc. (HARTEMANN et GRIMALDI 2013)

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2

I. Épidémiologie

De 2000 à 2011, une hausse de la prévalence du diabète a été constatée. Cette augmentation est estimée à plus de 5,4 % par an. Cette évolution devrait se poursuivre, en raison de l'augmentation de l'espérance de vie, du vieillissement de la population, mais aussi de l'augmentation de la prévalence de l'obésité. (FEDERATION INTERNATIONALE DU DIABETE 2013)

Selon les résultats de l'étude Entred 2007, le diabète de type 2 représente plus de 92 % des diabètes.(FAGOT-CAMPAGNA, WEILL, et PAUMIER 2010)
Les personnes obèses ont six à douze fois plus de risque de développer un diabète de type 2. Ce risque est fonction du sexe et de l'IMC. (GUH, ZHANG, et BANSBACK 2009)

II. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est la résultante d'un **déficit d'insulinosécrétion et d'une insulinorésistance**. Ces deux composantes peuvent s'exprimer à des degrés différents.

1. L'insulinorésistance

Elle est définie par la détérioration des effets de l'insuline sur les tissus cibles (foie, tissu adipeux et muscles). On distingue deux types :

- L'insulinorésistance hépatique qui se traduit par une diminution de l'action de l'insuline au niveau du foie.
- L'insulinorésistance périphérique qui se traduit par une baisse de l'action de l'insuline au niveau des muscles squelettiques et du tissu adipeux.

L'insulinorésistance hépatique conduit à une augmentation excessive de la production hépatique de glucose à l'origine d'une hyperglycémie.
L'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux entraîne une lipolyse excessive caractérisée par des fortes concentrations plasmatiques de glycérol et d'acides gras libres chez les patients diabétiques de type 2.
Au niveau des muscles squelettiques, on observe une diminution de la synthèse de glycogène due à des défauts de transport et d'oxydation du glucose.

L'origine de cette résistance à l'insuline serait à la fois acquise, et d'ordre génétique.

L'insulinorésistance et l'environnement

L'insulinorésistance est favorisée pour une grande partie par l'environnement. Le mode de vie de notre société actuelle joue un rôle dans le développement du diabète de type 2. En effet, l'augmentation des apports caloriques ainsi que la sédentarité favorisent l'apparition de ce type de diabète. Une résistance à l'insuline s'observe notamment lors de la baisse des activités physiques, provoquant ainsi une diminution de la captation du glucose par les muscles. De plus, nous savons que l'obésité ainsi que la répartition des graisses dans la région abdominale sont des critères étroitement liés à l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance se retrouve également dans deux situations physiologiques : le vieillissement et la grossesse. En effet, si nous nous intéressons au vieillissement, nous constatons une diminution de la masse musculaire avec l'âge et par conséquent une augmentation des besoins en insuline.

Ainsi, l'insulinorésistance à elle seule ne peut pas être à l'origine d'un diabète. L'insulinosécrétion a également sa part de responsabilité dans la survenue du diabète de type 2. (MESSING et BILLAUX 1999, 25‑ 40)

2. L'insulinosécrétion

Pour combattre l'insulinorésistance, la sécrétion d'insuline augmente, permettant ainsi de compenser la diminution de son effet au niveau des tissus. Cette adaptation est un phénomène essentiel pour maintenir la glycémie dans les valeurs usuelles.

Cette phase compensatrice est présente au moins dix ans. Pendant ces années, le patient a un statut normoglycémique malgré un taux élevé d'insuline circulant. À ce stade initial, une prise en charge précoce permet de retarder la survenue du profil hyperglycémique du patient. À un stade plus avancé, on observe une altération progressive de l'insulinosécrétion alors que l'insulinorésistance persiste. En effet, la synthèse d'insuline se réduit, traduisant une sorte d'épuisement progressif des cellules bêta pancréatiques. (HARTEMANN et GRIMALDI 2013)

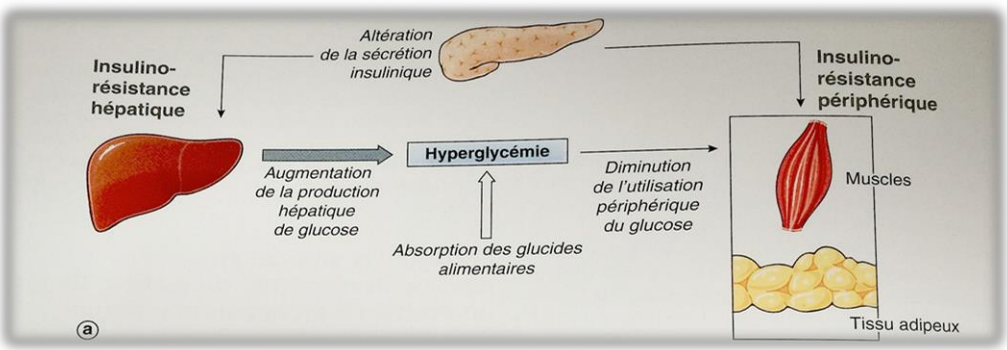


Figure 5 : Schéma simplifié de l'insulinosécrétion

(Source : Guide pratique du diabète 2013)

III. Du dépistage au diagnostic

Dans un premier temps, le dépistage des patients s'effectue principalement par le médecin traitant. Un test de dépistage est réalisé chez les individus âgés de **plus de 45 ans** et possédant **un des facteurs de risque** parmi les critères répertoriés par la HAS :

- Un surpoids ou obésité (IMC supérieur à 25 kg/m^2) ;
- Un antécédent de diabète familial au premier degré ;
- Une origine non caucasienne ;
- Un antécédent de diabète gestationnel ou de naissance d'un enfant pesant plus de quatre kilogrammes ;
- Une hypertension artérielle traitée ou non ;
- Une dyslipidémie traitée ou non ;
- La prise d'un traitement pouvant conduire au développement d'un diabète secondaire ou un antécédent de diabète induit.

Une glycémie veineuse est également réalisée en présence d'un syndrome polyuro-polydipsique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ou de complications (rénales, cardio-vasculaires ou ophtalmologiques) révélant un diabète.

La mesure de la glycémie est réalisée sur prélèvement sanguin et a lieu après un jeûne de 8 heures.
Selon l'OMS, le diabète de type 2 est défini selon les critères suivants :

- **une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L (7,0 mmol/L)** après un jeûne de huit heures et vérifiée à **deux reprises** ;
- ou des **symptômes de diabète** (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une **glycémie** (sur plasma veineux) **supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L)** ;
- ou une **glycémie** (sur plasma veineux) **supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) deux heures** après une **charge orale de 75 g de glucose**.

Le diagnostic de diabète est posé si l'une de ces situations est retrouvée.

Le prédiabète est défini comme un état d'hyperglycémie modérée à jeun. Son diagnostic est posé si la glycémie est comprise entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L).

Ainsi, le diagnostic doit être réalisé le plus précocement possible afin de permettre une prise en charge rapide et ainsi prévenir l'apparition des complications.

IV. Les complications et leurs traitements

Les complications du diabète sont une des conséquences de l'hyperglycémie prolongée. Ainsi, le maintien de l'équilibre glycémique sera un élément majeur pour limiter leur apparition.

Les complications du diabète peuvent être regroupées de la manière suivante :

- Les complications métaboliques aiguës :
  - ❖ L'hypoglycémie ;
  - ❖ L'acidocétose diabétique ;
  - ❖ Le coma hyperosmolaire ;
  - ❖ L'acidose lactique.
- Les complications dégénératives :
  - ❖ Les complications microvasculaires : la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et la neuropathie ;
  - ❖ Les complications macrovasculaires : l'infarctus du myocarde, l'artérite et l'accident vasculaire cérébral ;
  - ❖ Les infections : le pied diabétique.

1. Les complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës sont des **urgences médicales** qui nécessitent sans délai la mise en œuvre d'un traitement spécifique.

a. L'hypoglycémie

Elle est définie par une **glycémie inférieure à 0,60 g/L** soit 3,3 mmol/L. C'est une complication redoutée par les patients diabétiques, car elle peut susciter une gêne dans leur vie quotidienne et conduire jusqu'au coma si elle n'est pas traitée.

Il est important que le pharmacien aide le patient diabétique à repérer les signes annonciateurs d'une hypoglycémie.

- **Les signes neuroglucopéniques :** ils se manifestent par une sensation de faim brutale, une fatigue, des troubles d'élocution et/ou de concentration, une vision floue, des signes de nervosité et/ou d'irritabilité. Ces comportements traduisent un manque de sucre au niveau du cerveau.
- **Les signes adrénergiques :** ils vont apparaître lorsque l'organisme se sent en situation de défense et vont se traduire par des sueurs, des tremblements, une pâleur ou encore des palpitations. (PERLEMUTER 2002)

Ces signes d'hypoglycémie sont **très variables d'une personne à l'autre**.
Les antidiabétiques principalement impliqués dans la survenue d'une hypoglycémie sont **l'insuline, les sulfamides hypoglycémiants** et **les glinides**.

La prise en charge **diffère selon l'état de conscience** du patient :

- Si le patient est conscient : ingestion de 15 g de sucre. Cela équivaut à trois morceaux de sucre ou du jus de fruits ou du soda ou une cuillère à café de miel.
- Si le patient est inconscient et sous insuline : injection de glucagon en sous-cutanée par une tierce personne.

En France en 2012, le nombre de séjours hospitaliers causés par une hypoglycémie sévère s'élève à 17 835. (SIMON 2014)

b. L'acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est une complication grave et est considérée comme une urgence médicale. Elle est rare chez le patient diabétique de type 2. Cependant, sa survenue est souvent le mode de révélation du diabète de type 1 chez l'enfant. Elle résulte d'une carence profonde en insuline.
En absence d'insuline, les tissus empruntent une voie annexe et mobilisent des substrats stockés dans le tissu adipeux par l'intermédiaire de la lipolyse. L'acidose observée est induite par la production de corps cétoniques par le biais de cette voie secondaire.

Les signes cliniques sont :

- des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, nausées et vomissements. Ils sont provoqués par l'excès de corps cétoniques ;
- une respiration ample, rapide, profonde et bruyante appelée « dyspnée de Kussmaul » ;
- une déshydratation majeure avec présence de plis cutanés ;
- une altération de la vigilance : somnolence ou coma calme.

L'hospitalisation est alors nécessaire. Le traitement consiste en une **réhydratation**, à la mise en place d'une **insulinothérapie** par voie intraveineuse et un **rétablissement des désordres électrolytiques**.

c. Le coma hyperosmolaire

Cette complication métabolique apparaît particulièrement chez les personnes âgées où la sensation de soif est diminuée.

Il se caractérise :

- sur le plan biologique : par une **hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/L**, une **hyperosmolalité** plasmatique (supérieure à 350 mOsm/kg). On note une **absence d'acidose et de cétonémie** ;
- sur le plan clinique : par une **déshydratation profonde**.

Le traitement a deux objectifs. Le premier consiste en **une réhydratation** par l'apport de liquides et d'électrolytes. Puis, le second repose sur une diminution de la glycémie par l'administration d'**insuline**. (BOROT, KLEINCLAUSS, et PENFORNIS 2007)

d. L'acidose lactique

Cette complication survient en particulier, chez les patients diabétiques traités par metformine.

Les premiers symptômes sont : des crampes musculaires, des douleurs abdominales et thoraciques, une asthénie. Ces signes doivent conduire à l'arrêt immédiat de la metformine. Lorsque l'acidose est installée, on observe une agitation anxieuse, une hypotension, une tachycardie, des marbrures, ainsi que tous les symptômes présents à la phase prodromique.

L'acidose lactique nécessite une prise en charge en **réanimation**. Son traitement est basé sur la **restauration de l'état hémodynamique et ventilatoire** et sur le traitement étiologique. Une dialyse est instaurée en cas d'insuffisance rénale. (MONNIER 2014)

2. Les complications dégénératives

a. Les complications microvasculaires

L'atteinte microvasculaire correspond à une atteinte des artérioles et des capillaires avec comme lésion fondamentale l'épaississement de la membrane basale.

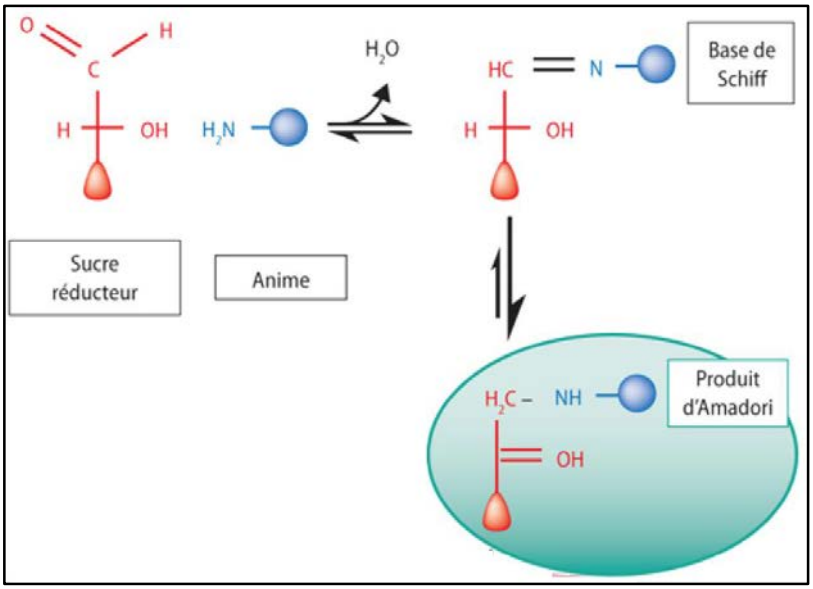


Figure 6 : La glycation des protéines
(Source : Edimark)

La glycation des protéines des membranes cellulaires est le phénomène à l'origine de l'épaississement de l'endothélium vasculaire. Ce processus joue un rôle important dans la survenue des complications à long terme du diabète.
Les facteurs principaux de la microangiopathie sont l'hyperglycémie chronique et la durée du déséquilibre.

Les principaux tissus cibles sont :

- La rétine ;
- Les glomérules rénaux ;
- Les nerfs périphériques.

➢ La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité en France avant l'âge de 60 ans. Cette complication peut passer inaperçue, car le patient ne ressent pas de gêne particulière. La baisse visuelle est le signe clinique le plus fréquent et apparaît très tardivement.

Elle se développe sur deux modes évolutifs souvent associés : **l'ischémie**, due à une obstruction des capillaires rétiniens et **l'œdème** secondaire à la dégradation de la barrière hématorétinienne.

Seul **un examen ophtalmique** réalisé à intervalles réguliers, et de manière systématique, permet de la diagnostiquer et réaliser une prise en charge précoce.

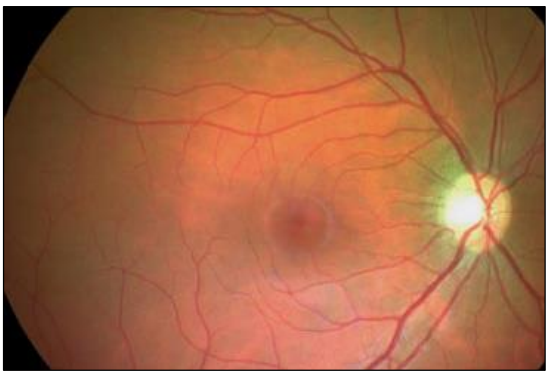
L'examen ophtalmologique du patient diabétique repose sur **un interrogatoire et un examen clinique.** (GLACET-BERNARD 2006)

L'examen du fond d'œil est réalisé par un ophtalmologiste, après dilatation pupillaire. L'angiographie rétinienne est indiquée seulement en cas d'anomalies au fond d'œil.

Les anomalies recherchées au fond d'œil sont les suivantes :

- Hémorragies rétiniennes ;
- Microanévrismes ;
- Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIRS) ;
- Nodules cotonneux ;
- Exsudats secs ;
- Néovaisseaux ;
- Anomalies du calibre veineux ;
- Œdème maculaire.

(MASSIN, GAUDRIC, et DUPAS 2014)



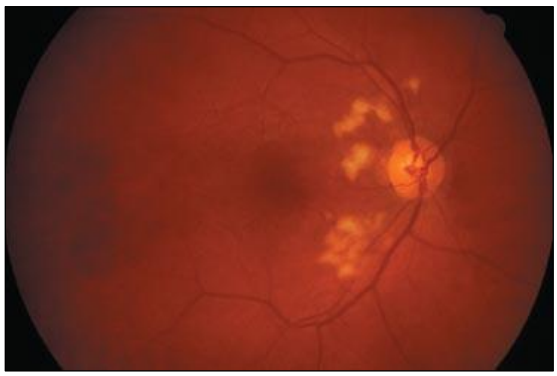


Figure 7 : Fond d'œil normal (à gauche)
Figure 8 : Fond d'œil avec présence de nodules cotonneux (à droite)

La fréquence du dépistage de la rétinopathie diabétique varie en fonction du type de diabète. Dans le diabète de type 2, un dépistage annuel est conseillé **dès la découverte du diabète** alors que dans le diabète de type 1, un bilan est conseillé à l'âge de dix ans.
Ce bilan comprend différentes mesures telles que la mesure de **l'acuité visuelle** et la mesure de **la pression intraoculaire**, mais également différents examens tels que l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

La rétinopathie diabétique est définie par plusieurs stades :

- **Absence de rétinopathie diabétique**
- **Rétinopathie diabétique non proliférante**
  - Minime ⇨ microanévrismes ;
  - Modérée ⇨ microanévrismes, nodules cotonneux, exsudats secs, hémorragies rétiniennes ;
  - Sévère (rétinopathie préproliférante) ⇨ AMIRS, etc.
- **Rétinopathie diabétique proliférante**
  - Débutante
  - Modérée
  - Sévère
  - Compliquée

(HARTEMANN et GRIMALDI 2013)

➢ La néphropathie diabétique

Cette complication atteint les glomérules rénaux.

Le diagnostic est basé sur la mesure du taux d'albumine dans les urines, encore appelée albuminurie. Elle est mesurée par des méthodes immunologiques. Trois stades sont définis en fonction de la valeur de l'albumine obtenue : la normoalbuminurie, la microalbuminurie, la macroalbuminurie (protéinurie clinique).

Les principaux facteurs favorisant l'apparition et l'évolution de la néphropathie sont : l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique, l'équilibre tensionnel, le tabagisme et la dyslipidémie. (HARTEMANN et GRIMALDI 2013)

Tableau III : Les stades de la néphropathie diabétique

Stade I : néphropathie fonctionnelle ▪ Augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire ▪ Augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40 % ▪ Pression artérielle normale ▪ Albuminurie normale
Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique
Stade III : néphropathie incipiens ▪ Augmentation de la filtration glomérulaire ▪ Augmentation de l'albuminurie > 20mg /min (croissance annuelle de 20 à 50 %) ▪ Augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg
Stade IV : néphropathie clinique ▪ Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus ▪ Hyalinose artériolaire (artérioles glomérulaires afférente et efférente) ▪ Diminution de la filtration glomérulaire ▪ Protéinurie croissante ▪ Hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)
Stade V : Insuffisance rénale terminale ▪ Obstructions glomérulaires ▪ Filtration glomérulaire < 10 mL/min ▪ HTA volodépendante

➢ La neuropathie diabétique

Toutes les études mettent en évidence le rôle de l'hyperglycémie, la durée du diabète et la glycosurie comme des facteurs de neuropathie.
En cas de neuropathie diabétique, la sensation de la douleur est amoindrie, voire inexistante. Cette neuropathie sensitive peut engendrer des complications infectieuses graves, car les patients, privés de sensation douloureuse, détecteront plus difficilement une plaie au pied. (GRIMALDI 2009)

b. Les complications macrovasculaires

L'apparition précoce des plaques d'athérome et leurs localisations multiples entraînent une surmortalité cardiovasculaire.
Les complications de l'athérosclérose sont responsables du décès de 75 % de patients diabétiques. Le rôle du diabète dans la survenue des complications macrovasculaires s'explique par trois mécanismes :

- L'hyperglycémie ;
- L'insulinorésistance ;
- Les dyslipidémies.

Cependant, le diabète n'est pas le seul facteur de risque de macroangiopathie. D'autres facteurs de risques, principalement cardiovasculaires, sont responsables de ces complications. Ces facteurs de risques sont les mêmes que la population générale et sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le tabagisme.

Ces complications sont dues à l'association de deux types d'anomalies histopathologiques. Dans un premier temps l'**athérome**, qui correspond à une accumulation progressive de lipides et d'éléments fibreux dans tous les vaisseaux de l'organisme, en particulier les artères. Dans un second temps l'**athérosclérose**, qui correspond à la sclérose de la paroi artérielle.

c. Les infections

On développera dans cette partie essentiellement le pied du diabétique

➢ La plaie du pied chez un patient diabétique

Figure 9 : Mal perforant plantaire
(Source : Société Française et Francophone des plaies et cicatrisations)

Le mal perforant plantaire est la plaie cutanée la plus fréquemment retrouvée chez le patient diabétique. Il s'agit d'une ulcération indolore dite à « l'emporte-pièce », située le plus souvent en regard du deuxième métatarsien. Cette plaie provient initialement d'un microtraumatisme plantaire (frottement des chaussures, ampoules, etc.).

En France, nous comptabilisons chaque année 10 000 amputations dues à des plaies du pied diabétique. L'infection d'une plaie du pied chez les patients diabétiques est généralement grave. En l'absence de traitement, l'infection peut aboutir, dans les cas extrêmes, à l'amputation, qui est due à la propagation rapide de l'infection, pouvant toucher les tendons voire les pièces osseuses.

La prévention repose avant tout sur une **autosurveillance régulière** ou par une tierce personne des deux pieds en recherchant tous les signes d'infection.

Chez un patient diabétique, on évoque une infection d'une plaie du pied lorsque l'on retrouve au moins deux des signes suivants : douleur locale ou sensibilité, rougeur autour de la plaie, chaleur locale, écoulement purulent, induration.

La **mise en décharge** et des **soins locaux** sont les composantes les plus importantes dans la prise en charge de cette complication.

L'infection est qualifiée de sévère lorsqu'il existe au moins deux signes généraux d'infection : température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, hypotension, frissons, confusion, fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute, pouls supérieur à 90 battements par minute. (PRESCRIRE 2014)

Dans ce cas, une hospitalisation en urgence et l'instauration d'une antibiothérapie par voie intraveineuse sont nécessaires.

V. La stratégie thérapeutique actuelle

Chez les patients diabétiques de type 2, la thérapeutique actuelle a pour principaux objectifs une réduction de l'hyperglycémie et une limitation des complications liées au diabète. Pour cela, la stratégie médicamenteuse est individualisée en tenant compte du profil du patient et des éventuels risques d'hypoglycémie.

1. Les mesures hygiéno-diététiques

a. Le rééquilibrage alimentaire

Les mesures hygiéno-diététiques constituent **la première étape de la prise en charge** du diabète de type 2 avant même qu'un traitement médicamenteux soit instauré.
Ce rééquilibrage alimentaire est instauré pendant une durée de six mois. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, un traitement antidiabétique est initié. Les mesures hygiéno-diététiques mises en place sont à poursuivre au long cours et font partie intégrante du traitement.

L'objectif premier de cette rééducation alimentaire est une perte de poids. En effet, une perte de poids de 5 à 15 % peut normaliser la glycémie.
Dans une journée, les apports caloriques sont à répartir de la façon suivante :

- **50 à 55 % de glucides ;**
- **30 % de lipides ;**
- **15 % de protides.** (SIMON, 2014a)

- Les aliments à faible index glycémique sont à privilégier : les pâtes, le pain multicéréales, les légumes secs et les yaourts.
- Les aliments à IG élevé sont à éviter : les pâtisseries, les biscuits, les glaces, les jus de fruits industriels et les sodas.
- La consommation de fibres en quantité suffisante permet de réduire l'absorption des graisses et des sucres alimentaires.
- La consommation de fruits (2 à 3 par jour) et légumes sauf les fruits les plus sucrés comme la banane, l'ananas, le raisin, la mangue qui doivent être limités.
- L'alcool est à consommer avec modération : cette consommation doit être limitée à deux verres de vin par jour ou équivalent lors d'un repas et est à proscrire à jeun, car elle favorise le risque d'hypoglycémie réactionnelle.

b. L’exercice physique

Une activité physique régulière et adaptée à chaque patient doit être pratiquée au moins trois fois par semaine pendant 30 à 60 minutes. Les activités d’endurance comme la course à pied, la natation et le cyclisme sont préférées. Les sports violents sont à éviter.

L’exercice physique peut être à l’origine de la survenue d’hypoglycémie. En revanche, dans les cas d’activités intenses, une hyperglycémie réactionnelle est observée, consécutive à la synthèse d’hormones hyperglycémiantes, l’adrénaline et la noradrénaline.

Quelques conseils sont à donner au patient diabétique pour la réalisation d’une activité physique :

- Contrôler la glycémie avant et après l’effort ;
- Avoir trois sucres toujours sur soi (ou équivalent) ;
- Réaliser un échauffement (cinq à dix minutes) avant la pratique sportive ;
- Réaliser une hydratation suffisante avant et après l’exercice ;
- Pratiquer l’activité physique avec une tierce personne.

2. La thérapeutique médicamenteuse

Il ne faut pas oublier que le traitement du diabète de type 2 ne repose pas seulement sur la diminution de la glycémie, mais qu'il s'agit d'une maladie chronique nécessitant **une prise en charge globale** avec le contrôle des différents facteurs de risque.

De nos jours, il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2. On distingue **sept familles d'hypoglycémiants** :

- Les sulfamides hypoglycémiants ;
- Les biguanides ;
- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ;
- Les glinides ;
- Les « nouveaux » antidiabétiques : Les analogues du GLP-1 ;
  Les inhibiteurs de la DPP-4 ;
- L'insuline, dans les cas les plus évolués.

Les glitazones, qui constituaient une classe thérapeutique supplémentaire, ne sont plus commercialisées en France. Cette classe d'antidiabétiques était composée de deux molécules : la rosiglitazone et la pioglitazone. Tout d'abord, en 2010, la rosiglitazone est retirée du marché et est accusée d'être responsable d'une augmentation des risques cardiovasculaires. Puis, le retrait de la pioglitazone, en juin 2011, soupçonnée d'augmenter le risque de développement de cancer de la vessie.

a. Les sulfamides hypoglycémiants

- **Structure et pharmacocinétique**

Les sulfamides hypoglycémiants également appelés sulfonylurées sont représentés par la formule générale suivante « R1-SO2-NH-CO-NH-R2 » où les radicaux R1 et R2 diffèrent selon les médicaments. Ces radicaux influent sur leur durée d'action et leur demi-vie plasmatique.

Ils possèdent, pour la plupart, une durée d'action longue ce qui permet une administration en une ou deux prises par jour.

Ce sont des molécules fortement liées aux protéines plasmatiques (75 à 90 %). L'absorption par voie orale est rapide et complète. Elles sont métabolisées totalement ou partiellement au niveau hépatique en métabolites actifs ou inactifs, et éliminées principalement par voie rénale et/ou biliaire.

- **Les molécules**

On différencie les sulfamides de première génération et de seconde génération :

- **Les sulfamides de première génération** : acétohéxamide, tolbutamide, tolazamide et carbutamide.

Cette classe n'est plus commercialisée sur le marché français.

- **Les sulfamides de seconde génération** : glipizide, gliclazide, glibenclamide et glimépiride.

Tableau IV : Les sulfamides hypoglycémiants disponibles en France en 2014
(Source : Vidal 2014)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Glipizide	*Glibénèse*®	5	16 h	Avant le début des repas
	Minidiab®	5		
Glipizide LP	*Ozidia*®	5-10	≈ 24 h	
Gliclazide	*Diamicron*® *LM*	30-60	24 h	Au petit déjeuner
Glibenclamide	*Daonil*®	5	12-24 h	Avant les principaux repas
	Hémi-Daonil®	2,5		
Glimépiride	*Amarel*®	1-2-3-4	12-24 h	Avant ou pendant le petit déjeuner

- **Le mécanisme d'action**

Les sulfamides hypoglycémiants sont des **insulinosécréteurs** c'est-à-dire qu'ils stimulent la libération de l'insuline par le pancréas en se fixant sur le récepteur SUR (sulfonylurea receptor) présent sur la membrane des cellules bêta du pancréas. Ceci aboutit à une diminution de la glycémie, mais n'influence en aucun cas la synthèse de l'insuline.

- **Les avantages**

La majorité de ces molécules a une durée d'action suffisamment longue permettant une seule administration quotidienne. Cet atout favorise une meilleure observance thérapeutique des patients diabétiques de type 2.

- **Les limites**

L'effet indésirable le plus fréquent est le risque d'**hypoglycémie**. Elle peut être sévère et entraîner une perte de connaissance. L'hospitalisation des patients est alors obligatoire.
L'hypoglycémie est favorisée par l'existence d 'une insuffisance rénale, l'effort physique, la prise d'alcool ou l'oubli d'un repas.
La **prise de poids** est un également un effet indésirable fréquemment répertorié. Et, exceptionnellement, certains patients peuvent développer par exemple :
- des réactions cutanées ;
- des anémies hémolytiques ;
- des désordres de la formule sanguine (agranulocytose, thrombopénie).

En plus des effets cités ci-dessus, le pharmacien devra avertir le patient sur plusieurs points :

- le risque d'un **effet antabuse** en cas de consommation d'alcool ;
- **l'absence de prise** du médicament en cas de **saut d'un repas**.

Enfin, cette classe pharmacologique est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et le miconazole potentialise l'action des sulfamides hypoglycémiants.

b. Les glinides

- **Structure et pharmacocinétique**

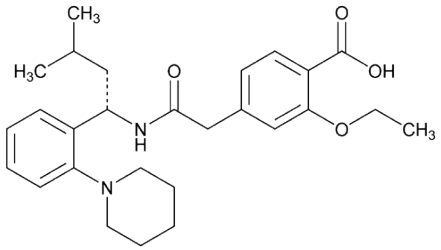


Figure 10 : Structure chimique du répaglinide
(Source : Pharmacorama)

L'absorption du répaglinide par voie orale et le métabolisme hépatique sont rapides. Une réponse insulinique est obtenue rapidement avec une demi-vie d'élimination d'une heure. Les produits issus du métabolisme sont inactifs et l'élimination est principalement effectuée par voie biliaire (environ 90 %), dans les urines (8 %) et une infime partie dans les fèces.
L'instauration de ces médicaments est réalisée à posologie progressive. Leur administration a lieu **avant les repas**.

- **Les molécules**

Le répaglinide est la seule molécule composant cette classe pharmacologique.

Tableau V : Les glinides disponibles en France en 2014
(Source : Vidal 2014)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Répaglinide	*Novonorm®*	0,5-1-2	< 4h	Avant le début des repas

- **Le mécanisme d'action**

Les glinides ont le **même mécanisme d'action que les sulfamides hypoglycémiants** (stimulant l'insulinosécrétion), mais agissent sur un site distinct. Leur durée d'action est plus courte que les sulfamides hypoglycémiants.

- **Les avantages**

Le répaglinide agit rapidement (moins de 30 minutes) permettant une diminution des glycémies post-prandiales.

- **Les limites**

Le pharmacien devra informer le patient d'un risque éventuel d'hypoglycémie.
L'utilisation concomitante de gemfibrozil constitue une contre-indication.
La courte durée d'action de cette molécule implique l'administration de plusieurs prises quotidiennes.

c. Les biguanides

- **Structure et pharmacocinétique**

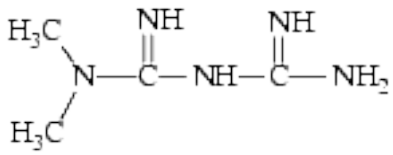


Figure 11 : Structure chimique de la metformine
(Source : Pharmacorama)

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié.

- **Les molécules**

Le seul représentant de cette classe est la metformine. Elle est commercialisée depuis 1959 en France.

Tableau VI : Les biguanides disponibles en France en 2014

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Metformine (chlorydrate)	*Glucophage*®	500-850-1000	6 h	Pendant ou à la fin des repas
Metformine (embonate)	*Stagid*®	700	3 h	

- **Le mécanisme d'action**

Aujourd'hui, le mécanisme d'action de la metformine reste flou. Selon certains travaux, elle agirait sur le fonctionnement au niveau mitochondrial par l'activation de l'AMP-kinase. Ce phénomène entraînerait **la diminution de la production de glucose au niveau hépatique**.

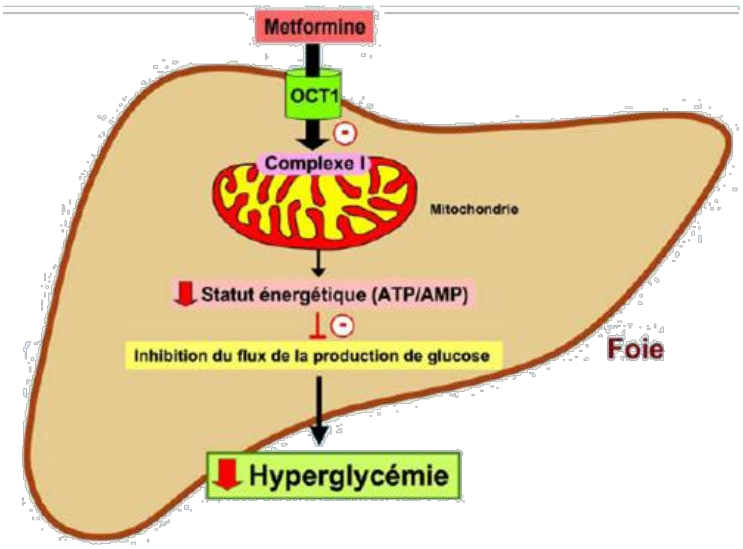


Figure 12 : Mécanisme d'action de la metformine
(source : d'après M.FORETZ,CNRS)

- **Les avantages**

La metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie contrairement aux sulfamides hypoglycémiants.
L'ancienneté de la molécule permet d'avoir un recul suffisant.
Elle a un effet neutre -voire bénéfique- sur le poids. Une légère perte de poids peut être observée par les troubles digestifs générés.
L'étude UKPDS a mis en évidence **des effets protecteurs du système cardiovasculaire** chez des patients diabétiques obèses traités en première intention avec la metformine. Il s'agit de la seule molécule antidiabétique possédant cet effet favorable.

- **Les limites**

Les effets indésirables rencontrés fréquemment sont d'ordres **digestifs** : diarrhées, crampes épigastriques, nausées, etc. Ces signes peuvent être limités par l'augmentation progressive de la posologie et leur administration au cours ou à la fin des repas. (CHENG et FANTUS 2005)

Certaines affections sont contre indiquées :

- affections entraînant des hypoxies tissulaires : infarctus du myocarde récent, insuffisance respiratoire ou cardiaque, etc. ;
- affections aboutissant à une altération de la fonction rénale : infection grave, choc, déshydratation, administration de produits de contrastes iodés.

L'insuffisance hépatocellulaire, l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) et l'allaitement sont des situations dans lesquelles la metformine est également contre-indiquée.

L'acidose lactique est une complication grave (mortelle dans 50 % des cas), mais rare. C'est pour cette raison qu'en cas d'injection de produits de contrastes iodés, il est recommandé d'arrêter la metformine la veille de l'examen et de poursuivre les deux jours suivants. La fonction rénale est évaluée avant la réintroduction du traitement. Une hydratation abondante est également vivement conseillée.

d. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

- **Structure et pharmacocinétique**

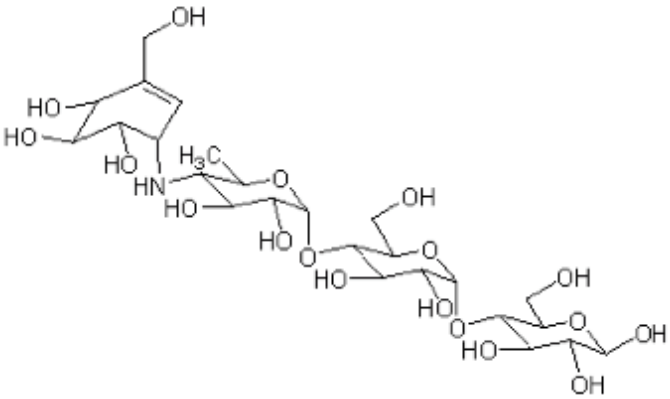


Figure 13 : Structure chimique de l'acarbose
(Source : Pharmacorama)

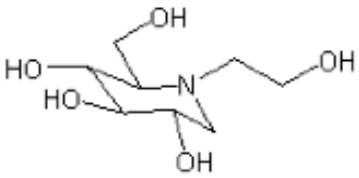


Figure 14 : Structure chimique du miglitol
(Source : Pharmacorama)

Dans cette classe pharmacologique, il existe deux molécules : l'acarbose et le miglitol.
Après administration par voie orale, l'acarbose est très faiblement absorbé au niveau digestif. Son métabolisme est intestinal et est réalisé par les enzymes bactériennes et digestives. À l'issue de la dégradation digestive, deux métabolites sont présents, dont un est partiellement actif.
Sa demi-vie d'élimination est de six à huit heures. L'élimination de l'acarbose s'effectue par les voies urinaire et fécale.
Concernant le miglitol, l'absorption est quasi totale après administration par voie orale. Cette molécule n'est pas métabolisée au niveau intestinal et est retrouvée de façon inchangée dans les urines (élimination à 99 % par voie rénale). La demi-vie d'élimination est estimée entre deux et trois heures.

- **Les molécules**

Tableau VII : Les inhibiteurs des alpha-glucosidases disponibles en France en 2014
(Source : Vidal)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Acarbose	*Glucor*®	50-100	6-8h	Au début des repas
Miglitol	*Diastabol*®	50-100	2-3h	Au début des repas

L'acarbose est la première molécule mise sur le marché en France en 1994 et le miglitol apparaît quatre ans plus tard. (HAUTE AUTORITE DE SANTE 2001a)

- **Le mécanisme d'action**

Les alpha-glucosidases sont des enzymes qui interviennent dans l'hydrolyse des saccharides (poly-, oligo- et disaccharides), à l'exception du lactose, en monosaccharides. Ces derniers sont les seuls à pouvoir être absorbés par l'organisme.
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent par inhibition compétitive et réversible sur ces enzymes. Cette inhibition a lieu au niveau de la bordure en brosse des cellules de l'épithélium intestinal. Cette action conduit à un **retard de l'absorption des glucides alimentaires** et une diminution du pic d'hyperglycémie post-prandiale.

- **Les avantages**

Ils ne provoquent **pas d'hypoglycémie par eux-mêmes**.

- **Les limites**

Les effets indésirables sont **principalement digestifs** et dose-dépendants. On relève fréquemment des troubles du transit, météorisme, diarrhées ou flatulences. Ces troubles résultent de la fermentation des glucides non absorbés au niveau intestinal par les bactéries coliques. Ils sont fréquents en début de traitement, mais s'atténuent avec le temps.
De plus, des hypoglycémies peuvent survenir lorsque les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont utilisés en association avec les sulfamides hypoglycémiants ou l'insuline.
En raison de leurs effets indésirables, ces médicaments ne seront pas utilisés en cas d'affections chroniques du tube digestif (maladies inflammatoires, troubles de la digestion et absorption, etc.).
Les inhibiteurs des alpha-glucosidases sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement.

e. Les médicaments à effet « incrétine »

- **Les analogues du GLP-1**
- **Les inhibiteurs de la DPP-4**

Ces deux classes pharmacologiques sont les dernières arrivées sur le marché et seront développées dans la deuxième partie.

f. L'insuline

Dans le diabète de type 2, l'insulinothérapie intervient en cas d'échec aux antidiabétiques oraux, lorsque ceux-ci, administrés à doses maximales tolérées, ne parviennent pas à obtenir un équilibre glycémique satisfaisant.

- **Structure et pharmacocinétique**

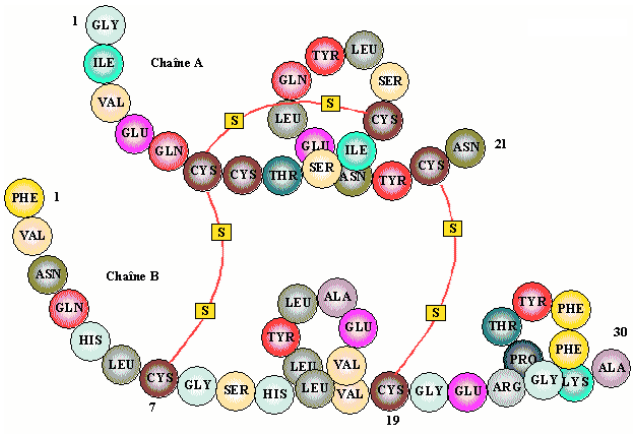


Figure 13 : Structure de l'insuline
(Source : d'après Georges DOLISI)

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les **cellules bêta** des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est constituée de 51 acides aminés répartis en deux chaînes et est synthétisée sous forme d'un précurseur, la pro-insuline (81 à 86 acides aminés). Les deux chaînes A et B sont réunies par un peptide de 31 acides aminés, le peptide C.
L'insuline et le peptide C sont stockés dans les granules de sécrétion et libérés dans la cellule grâce à une protéolyse partielle. Sous l'action du glucose, le stimulant le plus important, un phénomène d'exocytose se produit, avec libération équimoléculaire dans la circulation.

L'insuline possède **une demi-vie très courte.** De plus, cette hormone se trouve dans la circulation sans être liée à une protéine de transport, ce qui facilite son élimination.
La liaison aux récepteurs spécifiques de ses cellules cibles a lieu rapidement.

Tableau VIII : Les différentes insulines disponibles en France en 2014

(Source : Vidal 2014)

CLASSE	TYPE D'INSULINE	ASPECT	SPÉCIALITÉS	DURÉE D'ACTION			MODALITÉS D'INJECTION
				Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action	
LES INSULINES RAPIDES							
Insulines analogues rapides	**Insuline lispro**	aqueuse stérile, limpide, incolore	*Humalog® (flacon, cartouche)* *Humalog KwikPen®(stylo)*	15 min	30 à 70 min	2 à 5 h	À faire au moment du repas
	Insuline asparte	limpide, incolore, aqueuse	*Novorapid® (flacon)* *Novorapid Flexpen®(stylo)* *Novorapid Penfill® (cartouche)*	10 à 20 min	1 à 3 h	3 à 5 h	
	Insuline glulisine	aqueuse, claire, incolore	*Apidra®(flacon, cartouche)* *Apidra stylo Solostar®*	10 à 20 min	30 à 70 min	2 à 5 h	
Insulines rapides humaines	**Insuline biogénétique humaine**	aqueuse stérile, limpide, incolore	*Umuline rapide® (cartouche,flacon)*	30 min	1 à 3 h	5 à 7 h	À faire 20 à 30 minutes avant le repas
		aqueuse, limpide, incolore	*Actrapid® (flacon)* *Actrapid Penfill® (cartouche)*	30 min	1 à 3 h	8 h	
LES INSULINES INTERMÉDIAIRES							
Insulines intermédiaires type NPH	**Insuline humaine biogénétique isophane**	stérile, formée d'un précipité blanc cristallisé	*Umuline NPH® (cartouche, flacon)* *Umuline NPH KwikPen® (stylo)*	1 h	2 à 8 h	18 à 20 h	Injection au moment du repas ou en dehors
		aqueuse, blanche, opaque	*Insulatard® (flacon)* *Insulatard Penfill® (cartouche)* *Insulatard Flexpen® et InnoLet® (stylos)*	1h30	4 à 12 h	24 h	

CLASSE	TYPE D'INSULINE	ASPECT	SPÉCIALITÉS	DURÉE D'ACTION			MODALITÉS D'INJECTION
				Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action	
LES INSULINES LENTES							
Analogues lents	**Insuline glargine**	claire, incolore	Lantus® (flacon, cartouche) Lantus Solostar® (stylo)	1h30	-	24 h	Injection indifférente par rapport au repas, mais réaliser à heure régulière
	Insuline détémir	limpide, incolore, aqueuse	Levemir Penfill® (cartouche) Levemir FlexPen® ou InoLet® (stylo)	15 min	2 h	24 h	
LES MÉLANGES D'INSULINE							
Mélanges fixes NPH+rapides	**Insuline humaine biogénétique isophane biphasique**	stérile	Umuline Profil 30® (cartouche,flacon)	30 min	1 à 8 h	18 à 20 h	Injection 20 à 30 minutes avant le repas Agiter avant injection
	Insuilne humaine biogénétique	aqueuse, blanche, opaque	Mixtard 30®	30 min	2 à 8 h	15 à 24 h	
Mélanges fixes NPH+analogues rapides	**insuline asparte biphasique**	aqueuse, blanche, opaque	Novomix 30 FlexPen® (stylo) Novomix 30 Penfill® (cartouche) Novomix 50 FlexPen®(stylo) Novomix 70 FlexPen®(stylo)	15 min	1 à 4 h	24 h pour Novomix 30® jusqu'à 10 à 12h pour les autres	Injection au moment des repas. Agiter avant injection
		stérile, blanche	Humalog Mix 25® (cartouche) Humalog Mix 25 KwikPen® (stylo) Humalog Mix 50® (cartouche) Humalog Mix 50 KwikPen®(stylo)	15 min	30 à 70 min	15 h	

- **Le mécanisme d'action**

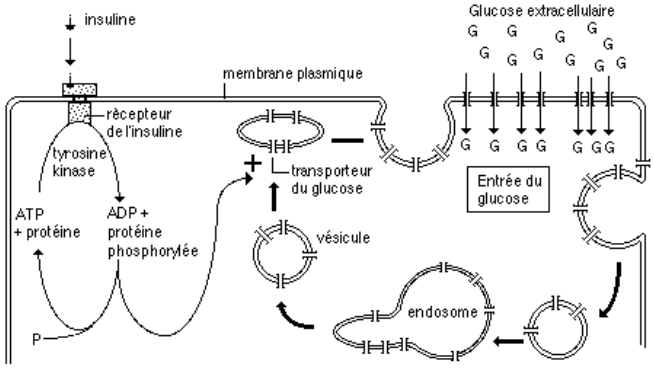


Figure 14 : Mécanisme d'action de l'insuline

L'insuline agit sur le métabolisme des glucides, des lipides, des protides et du potassium. Plusieurs effets sont à souligner :

- Action **hypoglycémiante** : en période post-prandiale, a lieu une augmentation de la captation du glucose par certains tissus (muscles et foie) et la diminution de la libération du glucose par le foie par un processus appelé la **glycogénogenèse** ;
- Action sur **le métabolisme lipidique** : l'insuline favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse en diminuant la libération d'acides gras libres circulants et du glycérol ;
- Action sur les **protides** : l'insuline a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse ;
- Action sur le **transport du potassium** : l'insuline, en augmentant la captation de potassium par les cellules, tend à entraîner une hypokaliémie.

(MONNIER et COLETTE 2014, 140)

- **Les avantages**

La diminution de l'hémoglobine glyquée est observée lors d'un bon suivi du contrôle glycémique.

- **Les limites**

Le risque d'**hypoglycémie** est comparable à celui retrouvé lors de l'administration de sulfamides d'hypoglycémiants. Cependant, le risque est moindre chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux patients atteints de diabète de type 1. Cet effet indésirable est amplifié chez la personne âgée et les individus obèses.
La prise de poids est un effet indésirable fréquemment observé.

L'administration par **voie injectable** est un inconvénient majeur. L'insuline nécessite également de réaliser une autosurveillance glycémique régulière. Ces deux composantes sont contraignantes pour le patient et constituent un frein dans son instauration.
De plus, la peur des patients face aux injections, la difficulté technique d'administration et l'adaptation des doses sont des critères essentiels à prendre en compte.
Le rôle du pharmacien est alors essentiel dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique.

3. L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge des patients diabétiques de type 2.
Selon les études entre 30 et 70% des patients ne respectent pas entièrement leurs prescriptions. Intégrée dans les soins, l'éducation thérapeutique des patients diabétiques est devenue aujourd'hui un processus continu de sensibilisation, d'information et d'apprentissage. (D'IVERNOIS 2012, 126)

Plusieurs définitions de l'éducation thérapeutique ont été rapportées. La plus récente est celle de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) qui a inscrit l'Éducation Thérapeutique dans le code de santé publique. Elle énonce, dans l'article L.1161-1 que « *l'éducation Thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie* ».

Pour sa part, l'article L.1161-3 du code de la santé publique dispose que « *les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique. Elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie* ».

C'est un processus progressif, évolutif, à constamment reprendre, actualiser et renforcer les savoirs du patient diabétique sur sa maladie. (SLAMA 2000, 45)
Le patient doit adhérer à son traitement pour une meilleure observance thérapeutique. Notre rôle de pharmacien est prépondérant dans l'accompagnement thérapeutique du patient. En effet, la recherche de signes d'intolérance peut expliquer la raison de la non-observance. (MEILLET, COMBES, et PENFORNIS 2013)

VI. La stratégie médicamenteuse

La HAS a publié en janvier 2013 des recommandations de bonnes pratiques sur le diabète de type 2 intitulées « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Ces recommandations développent trois points principaux :

- La définition des objectifs glycémiques cibles,
- La stratégie médicamenteuse,
- La place de l'autosurveillance glycémique.

Lorsqu'un diagnostic de diabète de type 2 est posé, le traitement repose sur la mise en place de **mesures hygiéno-diététiques**. Ces mesures ont été détaillées précédemment dans le paragraphe « mesures hygiéno-diététiques ».
Lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint, la **metformine** est le médicament de première intention initiée en monothérapie. Cependant, s'il existe une intolérance ou une contre-indication à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant est instauré.
Le recours à la bithérapie est nécessaire lorsque l'objectif glycémique cible n'est pas atteint avec une monothérapie. L'association de la **metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant** est privilégiée. En cas de contre-indications ou d'intolérance au sulfamide hypoglycémiant, l'écart à l'objectif glycémique est évalué :

- <u>Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % :</u>

L'association metformine et répaglinide est privilégiée pour les patients dont la prise alimentaire est irrégulière.
Toutefois, si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante, deux possibilités se présentent. D'une part, metformine et d'inhibiteurs des alpha-glucosidases peuvent être associés. D'autre part, si la prise de poids est une situation préoccupante, metformine et inhibiteurs de la DPP-4 sont administrés ensemble.

- <u>Si l'écart à l'objectif est supérieur ou égal à 1 % :</u>

Cet écart peut être présent initialement (malgré la mise en place d'une monothérapie et le maintien des mesures hygiéno-diététiques) ou suite à l'échec de la bithérapie orale.
Le passage à l'insuline et metformine est possible. Si la prise de poids ou la survenue d'hypoglycémies sont des critères préoccupants, l'association metformine et analogues du GLP-1 est préconisée.

Dans les associations thérapeutiques présentées ci-dessus, la metformine peut être remplacée par un sulfamide hypoglycémiant en cas d'intolérance de celle-ci.

Le recours à la trithérapie est indispensable en cas d'objectif glycémique cible non atteint à la suite d'une bithérapie.

- Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % :

La première possibilité est l'association de metformine, de sulfamide hypoglycémiant et un inhibiteur des alpha-glucosidases. La deuxième alternative est la co-administration de metformine, de sulfamide hypoglycémiant et de sitagliptine.

- Si l'écart à l'objectif est supérieur ou égale à 1 % :

Metformine, sulfamide hypoglycémiant et insuline sont recommandés.
Dans le cas d'un IMC supérieur ou égal à 30, si une prise de poids sous insuline ou si l'apparition d'hypoglycémies sont des critères à prendre en compte, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et un analogue du GLP1 sont à privilégier.

L'insulinothérapie est envisagée lors d'un échec avec les antidiabétiques oraux et non insuliniques. L'instauration de l'insuline doit faire l'objet d'une discussion avec le patient et/ou avec son entourage. (HAUTE AUTORITE DE SANTE 2001b)

L'arbre décisionnel de la stratégie médicamenteuse du diabète de type 2 ainsi que les objectifs glycémiques en fonction des patients sont détaillés en annexe (annexes 1 et 3).

VII. Les perspectives thérapeutiques

1. Restituer et/ou maintenir une insulinosécrétion

- Action sur les canaux potassiques de la cellule bêta pancréatique

Cette perspective thérapeutique est focalisée sur l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Cette voie agirait à l'inverse des sulfamides hypoglycémiants, ce qui peut paraître invraisemblable. Cependant, des études réalisées in vitro et in vivo - sur des modèles animaux - ont montré qu'un phénomène de repos de la cellule bêta pancréatique serait bénéfique sur la sécrétion insulinique. Les molécules testées pour permettre ce phénomène sont la somatostatine et le diazoxide (ouvreur des canaux potassiques).

- Activateurs de la glucokinase

La glucokinase est une enzyme du métabolisme glucidique. Elle a pour fonction d'intercepter le glucose au niveau de la cellule pancréatique et hépatique. Le développement de cette voie porterait sur la recherche de molécules jouant le rôle d'activateurs allostériques de la glucokinase permettant d'accroître la captation du glucose par le foie. (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE 2013)

2. Freiner la production hépatique de glucose

- Inhibiteurs enzymatiques

Les futurs traitements antidiabétiques pourraient également être envisagés comme des inhibiteurs enzymatiques. En effet, ces molécules agiraient en inhibant les enzymes intervenant dans la production hépatique de glucose.

Des éléments dérivés des sucres ont été isolés et inhibent l'action de la glycogène phosphorylase, enzyme fondamentale dans l'initiation de la glycogénolyse. D'autres enzymes clés telles que la fructose 1,6-biphosphatase et la glucose 6-phosphatase, peuvent faire l'objet de développement thérapeutique, dans la mesure où des substances inhibitrices sont connues.

- Réduction de l'effet du glucagon sur le foie

Le glucagon est une hormone hyperglycémiante. Il se fixe de manière spécifique à un récepteur. L'utilisation de molécules antagonistes peut être une perspective d'évolution thérapeutique. L'emploi d'anticorps bloquants de faible poids moléculaire a montré une inhibition de la liaison et la présence d'une action hypoglycémiante. Cette action est amplifiée par l'association d'insuline.

3. Augmenter la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline

- Obésité et traitement : un moyen préventif et thérapeutique du diabète de type 2

L'obésité est un facteur de risque du développement du diabète de type 2. Les résultats de l'étude XENDOS, publiés en 2002, ont mis en évidence une réduction de la probabilité de développer un diabète de type 2 en cas d'administration de Xenical®, un médicament amaigrissant. (SCHEEN 2002)

Une autre étude publiée en août 2013 a mis en avant une corrélation étroite entre les bactéries composant la flore intestinale et le développement de complications liées à l'obésité, comme le diabète de type 2, anomalies lipidiques, etc. En effet, la faible proportion de certaines bactéries (microbiotes) présentent au niveau intestinal favoriserait le développement de ces complications. Les chercheurs de cette étude soulignent que « cette découverte pourrait conduire au développement de nouveaux probiotiques permettant de lutter contre la prise de poids ».

- D'autres voies métaboliques au sein de la cellule cible

La metformine agit au niveau de l'AMPK, protéine impliquée dans le métabolisme énergétique de la cellule. D'autres molécules activatrices de l'AMPK existent et seraient susceptibles d'accroître la captation périphérique du glucose et de réduire la production hépatique de ce glucide. (GRIMALDI 2009)

Toutes ces alternatives thérapeutiques pourraient être des options de demain dans la prise en charge du diabète de type 2.

DEUXIÈME PARTIE : LES MÉDICAMENTS À EFFET « INCRÉTINE »

I. Description de l'effet « incrétine »

Tout d'abord, l'effet « incrétine » a été décrit depuis plusieurs années par Nauck et al. Cet auteur démontra que la réponse insulinique après administration de glucose per os est nettement plus importante que par voie intraveineuse. D'après cette étude, la sécrétion de ces hormones est d'origine digestive. (MEIER 2009)

Pour un patient diabétique de type 2, la réponse insulinique est beaucoup plus faible. Une augmentation anormale de la glycémie est observée en post-prandiale. (MONNIER, 2014)

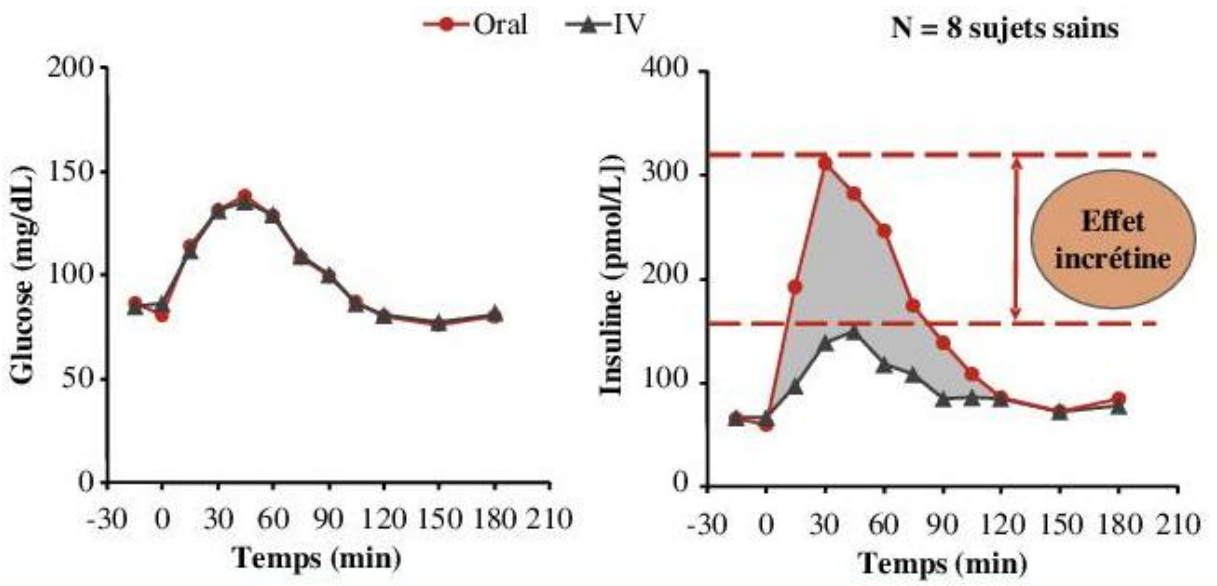


Figure 15: Description de l'effet « incrétine »
(Source : Endocrinology & Metabolism)

Cette amplification de la réponse insulinique de façon glucose-dépendante est attribuée à deux hormones peptidiques digestives : les incrétines. Elles sont libérées lors du passage du bol alimentaire. Les hormones identifiées, au nombre de deux, sont le GIP et le GLP-1.(HALIMI, DEBATY, et GUEDEL 2009)

- **Le GIP (Glucose dependent insulinotropic polypeptide)**

Découverte en 1973, c'est la première incrétine isolée. Elle est sécrétée par les cellules K du jéjunum.

- **Le GLP-1 (Glucagon like peptide-1)**

Cette hormone a été découverte quelques années plus tard (1984).
Elle est synthétisée par les cellules L de l'iléon et du colon et a de nombreuses propriétés :

- L'estomac : ralentissement de la vidange gastrique ;
- Le pancréas : stimulation de la sécrétion d'insuline et freination de la sécrétion de glucagon ;
- Le foie : diminution de la production de glucose ;
- Le cerveau : diminution des prises alimentaires.

(MEIER et NAUCK 2005)

Cette incrétine a une demi-vie très courte (moins de deux minutes), car elle est dégradée rapidement en métabolites inactifs par un système enzymatique, la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). (YAZIGI 2008)

Chez le patient diabétique de type 2, la sécrétion du GIP est inchangée, mais sa réponse est diminuée. En revanche, pour le GLP-1, une diminution de la sécrétion est observée avec un maintien de la sensibilité de cette incrétine aux cellules bêta pancréatiques. (GRIMALDI 2009)
De ce fait, seulement l'une d'entre elles a fait l'objet d'un développement thérapeutique : le GLP-1.
Cette hormone ne peut pas être utilisée directement en thérapeutique, c'est pourquoi le développement de deux alternatives thérapeutiques a été envisagé :

- **Les analogues du GLP-1**, encore appelés **incrétinomimétiques** ;
- **Les inhibiteurs de la DPP-4**, encore appelés **incrétinopotentialisateurs**.

II. Les deux classes pharmacologiques

Les médicaments à effet « incrétine » sont les antidiabétiques les plus récemment mis sur le marché.

Le schéma ci-dessous met en évidence les sites d'actions de ces nouvelles classes thérapeutiques.

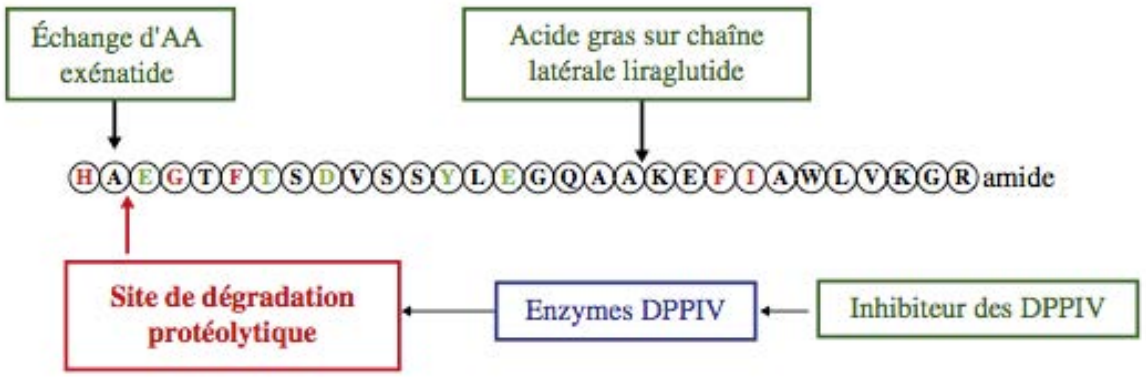


Figure 16 : Reproduction de l'effet « incrétine » : analogues du GLP-1 résistants à la DPP-4 ou inhibition de la DPP-4

1. Les analogues du GLP-1

- **<u>Structure</u>**

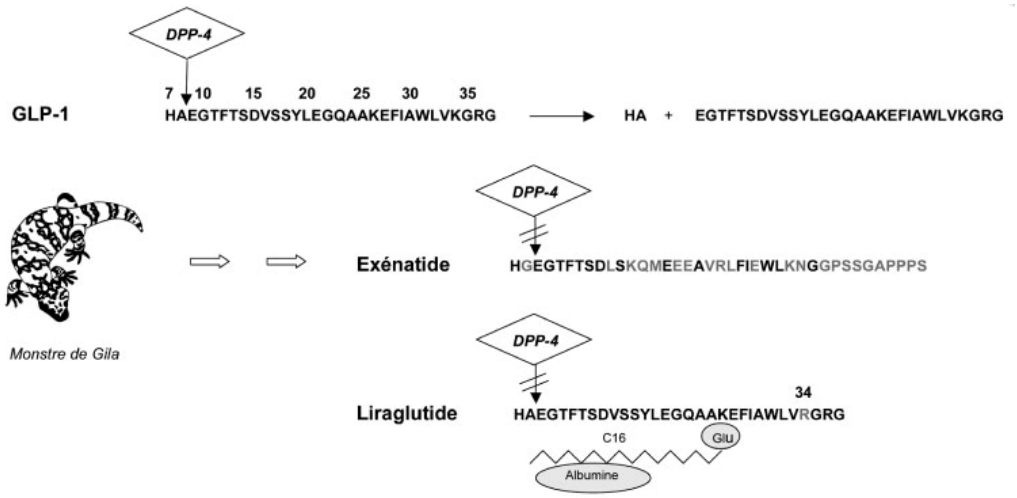


Figure 17 : Structure simplifiée des analogues du GLP-1

- **Les molécules**

Le dénominateur commun à cette classe pharmacologique est le mode d'administration. En effet, ces médicaments s'administrent par voie injectable, en sous-cutanée.

En France, à ce jour, deux analogues du GLP-1 sont commercialisés : Byetta® (exénatide) et Victoza® (liraglutide). Ils prennent également le nom d'**incrétinomimétiques,** car ils miment l'action des incrétines.

L'exénatide, forme synthétique d'un dérivé de la salive du lézard américain, Monstre de Gila, partage avec le GLP-1 natif 57% d'homologie. Le liraglutide, plus proche possède une séquence identique à 97% du GLP-1 natif.

Tableau IX : Les analogues du GLP-1 disponibles en France en 2014
(source Vidal 2014)

Dénomination Commune internationale	Spécialités/présentations	Posologie	Modalités d'administration
Exénatide	**Byetta®** solution injectable sous-cutanée en stylo pré-rempli 5 µg ou 10 µg	5 µg **2 fois/jour** pendant 1 mois puis 10 µg 2 fois/jour	Injection SC **dans l'heure précédant le petit déjeuner ou le diner.** Ne jamais administrer après un repas
Liraglutide	**Victoza®** : solution injectable sous-cutanée en stylo pré-rempli 6 mg/mL	0,6 mg/jour pendant au moins 1 semaine puis 1,2 mg/jour. Max 1,8 mg/jour	**1 seule injection/jour à n'importe quel moment de la journée.**

- **Mécanisme d'action**

Parmi les incrétines, le GLP-1 est libéré par le tube digestif lors d'une prise alimentaire. Il **stimule la sécrétion d'insuline** de façon glucodépendante, **freine la sécrétion du glucagon**, **ralentit la vidange gastrique et diminue la sensation de faim** accélérant la **sensation de satiété**.
Ces molécules en se liant aux récepteurs du GLP-1 miment les actions du GLP-1 (cf effets cités ci-dessus) et sont résistants à l'action des DPP-4.(THORNBERRY et GALLWITZ 2009)

- **Avantages**

Cette alternative thérapeutique est privilégiée lorsque l'objectif de l'HbA_{1c} dépasse 1 %. Les analogues du GLP-1 sont préférés chez les personnes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30 kg/$m^{2,}$ car ils favorisent la **perte de poids** (1,75 à 3,8 kg) et une diminution de l'HbA_{1c} plus importante (0,8 à 1,7 %). (HALIMI 2008)

- **Limites**

Environ un cinquième des patients présentent des **troubles digestifs** (nausées, vomissements) à l'instauration d'un traitement par analogues du GLP-1, et régressent après quelques semaines. (NAUCK et SMITH 2009)
Dans certains cas, ces troubles perdurent et le médecin doit avoir recours à une autre classe d'antidiabétiques.

Les modalités de conservation apparaissent également comme une limite à cette thérapeutique. En effet, la conservation doit se faire au réfrigérateur, à une température comprise entre +2°C et +8°C avant utilisation, puis 30 jours à température ambiante (<25°C). (« Vidal » 2014)

2. Les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)

- **Structure et pharmacocinétique**

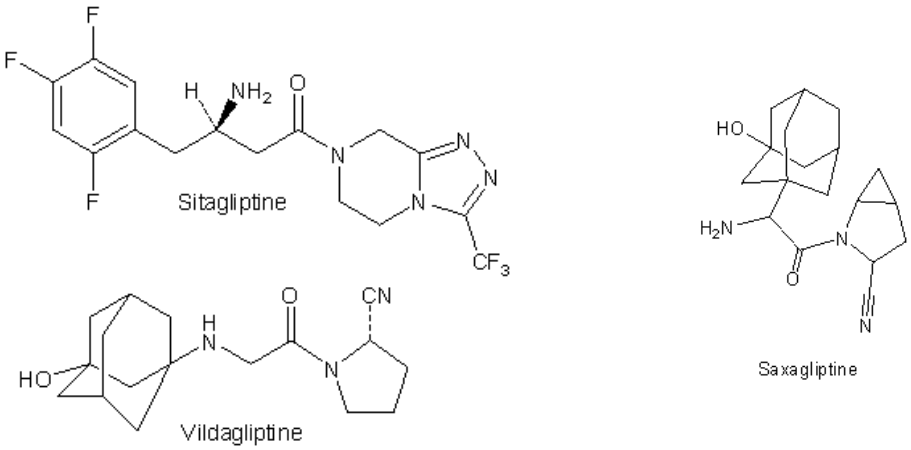


Figure 18 : Structure chimique des inhibiteurs de la DPP-4
(Source : Pharmacorama)

Leur structure chimique comporte quelques différences.
Ces médicaments sont rapidement absorbés per os et sont responsables d'une inhibition de plus de 80% de l'activité de la DPP-4.

- **Les molécules**

Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines sont présents au nombre de trois : la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®), la vildagliptine (Galvus®) et la saxagliptine (Onglyza®).
Ces molécules peuvent être classées en deux catégories selon la manière dont elles se lient à la DPP-4. Dans un premier groupe, il y a la sitagliptine qui se lie de manière non covalente et le second avec la vildagliptine et la saxagliptine qui se lient de manière covalente.
Du fait de ces caractéristiques, la sitagliptine a une demi-vie plus longue et une affinité plus forte pour la DPP-4. Le schéma d'administration est basé sur une prise unique quotidienne qui a lieu le matin.

Tableau X : Les inhibiteurs de la DPP-4 disponibles en France en 2014
(Source : Vidal 2014)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Présentation (mg)	Durée d'action	Administration
Sitagliptine	*Januvia*®	50-100	12 h	Indifférence par rapport aux repas
	Xelevia®	50-100		
Vildagliptine	*Galvus*®	50	12 h	
Saxagliptine	*Onglyza*®	5	> 24 h	

- **Mécanisme d'action**

En empêchant la dégradation des incrétines, notamment du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4 augmentent les taux circulants du GLP-1, stimulant ainsi la sécrétion d'insuline et inhibant celle du glucagon de façon glucodépendante. (cf figure 19)

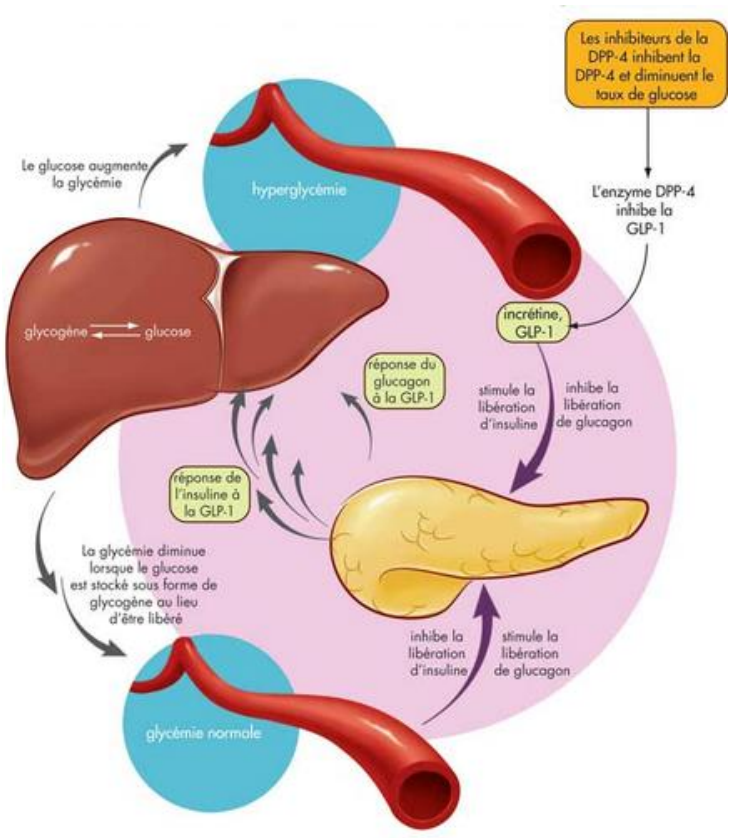


Figure 19 : Mode d'action des inhibiteurs de la DPP-4
(source : Health plexus)

- **Avantages**

Contrairement aux analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4 ont une tolérance digestive supérieure. Ils sont parfois responsables d'une perte pondérale chez les personnes âgées. (AHREN 2005)
Leur grand avantage par rapport aux sulfamides hypoglycémiants est qu'ils n'entraînent **pas d'hypoglycémie**.

- **Limites**

Ils sont généralement bien tolérés et n'entraînent que **peu d'effets indésirables** : des infections respiratoires hautes (5-6%), des rhinopharyngites, des infections urinaires. Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson) peuvent survenir lorsqu'ils sont co-prescrits avec des bloqueurs du système rénine-angiotensine, et en particulier les IEC. (HARTEMANN et GRIMALDI 2013, 77)

III. La place de ces nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2

Dans la prise en charge du diabète de type 2, les analogues du GLP-1 ont quatre limites :

- Les **effets indésirables digestifs** apparaissant dans les trois premières semaines de traitement ;
- La nécessité de réaliser des **injections sous-cutanées** ;
- Un faible recul ;
- Leur **coût**.

Malgré ces obstacles, les recommandations de la HAS de janvier 2013 ont défini les critères essentiels pour que le médecin s'oriente vers l'une ou l'autre de ces thérapeutiques. Ces choix doivent se faire en fonction du profil de chaque patient. En effet, les analogues du GLP-1 sont favorisés chez les patients devant perdre du poids. De plus, si la valeur de l'HbA_{1c} est élevée, les analogues du GLP-1 sont privilégiés, car une diminution rapide de ce marqueur est observée.

En effet, cette classe pharmacologique améliore le contrôle du diabète de type 2 par une **diminution moyenne de l'HbA_{1c} d'environ un pour cent**, et s'accompagne d'une perte de poids d'environ deux kilogrammes par an. (MADSBAD et al. 2008)

Ces nouveaux antidiabétiques ont trouvé rapidement leur place dans la stratégie thérapeutique des diabétiques de type 2 et peuvent actuellement être instaurées en bi- ou en trithérapie après échec de la metformine.

Le schéma thérapeutique global du diabète de type 2 repose de plus en plus sur une **approche personnalisée** dite « **centrée sur le patient »**.

IV. Les études réalisées sur les incrétines

- Les analogues du GLP-1 versus les inhibiteurs de la DPP-4

Bien qu'il n'existe que très peu d'études comparatives entre les différentes substances, la comparaison des études disponibles suggère, à relativement court terme, une efficacité des analogues du GLP-1 légèrement supérieure aux inhibiteurs de l'enzyme DPP4 mais inférieure à celle de l'insuline. (DRUCKER et NAUCK 2006)

- Les inhibiteurs de la DPP-4 en association avec la metformine

Des études ont démontré le contrôle métabolique des gliptines dans le diabète de type 2, en monothérapie, mais également en association avec les sulfamides hypoglycémiants et également avec la metformine. Ces études ont mis en évidence une diminution de l'HbA_{1c} approximativement de 0,6 à 1,1% dans les études supérieures à un an.

- Le liraglutide versus un sulfamide hypoglycémiant

Une autre étude a comparé le liraglutide en monothérapie et un sulfamide hypoglycémiant. Le contrôle glycémique post prandial des trois principaux repas est meilleur en cas d'administration de liraglutide versus sulfamide hypoglycémiant.

- Les inhibiteurs de la DPP-4 en association avec l'insuline

Dans un travail publié en 2007, il a été montré que l'adjonction d'une gliptine à l'insuline permet un gain sur l'HbA_{1c} de l'ordre de 0,5 %. (FONSECA et al. 2007)

- Les analogues du GLP-1 en association avec l'insuline

Les effets bénéfiques de cette association furent documentés pour la première fois dans une étude publiée en 2009. Le taux de l'HbA_{1c} avait baissé de moins 0,66 % la première année puis moins 0,54 % la deuxième année. A cet effet, s'ajoute une baisse de poids de moins six kilogrammes. (YOON et al. 2009)

TROISIÈME PARTIE : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES AU SEIN DE L'ÉQUIPE OFFICINALE

I. Méthodologie et objectifs de l'enquête

1. Méthodologie

a. L'élaboration du questionnaire

L'élaboration du questionnaire a été une étape primordiale pour la suite de mon travail. Il constitue en effet un vivier de données capitales à exploiter.
Tout d'abord, je me suis demandé comment j'allais le réaliser. Après réflexion, j'ai décidé de créer mon questionnaire via Google Drive®.
Google Drive® est un éditeur en ligne à partir duquel j'ai pu choisir la mise en forme globale du questionnaire et créer et modifier au fur et à mesure les différentes questions. J'ai choisi cette application, car elle est simple d'utilisation et fournit des résultats qui peuvent être directement extraits et transférés vers un autre logiciel d'exploitation tel que par exemple Excel®. J'ai ensuite orienté mon enquête vers des questions à choix multiples (QCM) afin d'en faciliter l'exécution aux personnes sondées.
Le questionnaire comporte majoritairement des questions fermées avec des propositions de réponses déjà formulées. Le « plus » des questions fermées réside dans la compréhension de la question et la facilité d'analyse des données. A contrario, les questions fermées réduisent la possibilité d'expression et les réponses « au choix » peuvent influencer le répondant qui ainsi ne pourra pas laisser libre cours à son imagination.
J'ai trouvé intéressant de formuler une question ouverte, car elle instaure un véritable dialogue entre les deux parties (créateur et répondant) et n'influence en aucun cas la réponse. En revanche, les réponses peuvent être confuses et difficiles à exploiter.

Par ailleurs, lors de l'élaboration du questionnaire, j'ai jugé qu'il était indispensable de se mettre à la place des personnes interrogées et de veiller à ce que les questions soient compréhensibles par tous. J'ai donc porté une attention particulière à la formulation des phrases et les ai rédigées de la façon la plus simple possible afin que le questionnaire soit intégralement complété et que les statistiques soient représentatives de la réalité.

b. Le questionnaire

Le questionnaire est anonyme et individuel. Il est destiné à tous les membres de l'équipe officinale. Cette dernière est composée des pharmaciens (titulaires ou assistants), des préparateurs en pharmacie, des apprentis préparateurs en pharmacie et des étudiants en pharmacie.

J'ai opté pour la division du questionnaire en plusieurs parties afin d'aborder au mieux les diverses caractéristiques de ces nouvelles classes pharmacologiques.

Les différents items abordés au sein du questionnaire sont les suivants :

- Les généralités ;
- Vrai/faux ;
- Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines ;
- Les analogues du GLP-1 ;
- Les médicaments à effet « incrétine » et les effets indésirables ;
- Les médicaments à effet « incrétine » et les associations avec d'autres antidiabétiques.

Le questionnaire mis à disposition de l'équipe officinale sur le portail de LGPI est présenté ci-dessous.

DIABÈTE DE TYPE 2 ET INCRÉTINES

Actuellement en cours de rédaction de ma thèse d'exercice de pharmacie sur le diabète de type 2, je réalise une enquête auprès des officines. Par le biais de ce questionnaire, j'évalue les connaissances de l'équipe officinale sur ces nouvelles classes d'antidiabétiques.
Votre collaboration est d'une importance majeure pour l'avancée de ma thèse et je vous remercie par avance pour le temps que vous pourrez m'accorder.
Ce questionnaire reste totalement anonyme.

Êtes-vous ? :

- ☐ Pharmacien
- ☐ Préparateur
- ☐ Apprenti préparateur en pharmacie
- ☐ Étudiant en pharmacie

La pharmacie est située :

- ☐ En ville
- ☐ Dans un centre commercial
- ☐ À la campagne

GÉNÉRALITÉS

QUESTION 1 : Avez-vous connaissance des recommandations de bonne pratique de janvier 2013 (HAS) : "Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2" ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

QUESTION 2 : Selon les recommandations de l'HAS (janvier 2013), ces nouvelles classes pharmacologiques sont prescrites :
(plusieurs réponses sont possibles)

- ☐ En 1ère intention
- ☐ En monothérapie
- ☐ En bithérapie
- ☐ En trithérapie

QUESTION 3 : Parmi la liste ci-dessous, cochez les médicaments qui entrent dans la classe des nouveaux antidiabétiques :
(plusieurs réponses sont possibles)

- ☐ Byetta® (exénatide)
- ☐ Diamicron® (gliclazide)
- ☐ Galvus® (vildagliptine)
- ☐ Glucophage® (metformine)
- ☐ Januvia® (sitagliptine)
- ☐ Novonorm® (répaglinide)
- ☐ Onglyza® (saxagliptine)
- ☐ Stagid® (metformine)
- ☐ Victoza® (liraglutide)
- ☐ Xelevia® (sitagliptine)

QUESTION 4 : Quelle classe thérapeutique est recommandée chez un patient diabétique de type 2 présentant un IMC ≥ 30 ou si une prise de poids et/ou la survenue d'hypoglycémie sont des situations préoccupantes ?
(seulement lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint lors d'une bithérapie et en association aux autres antidiabétiques oraux) :

- ☐ Les sulfamides hypoglycémiants
- ☐ Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines
- ☐ Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques

VRAI OU FAUX ?

QUESTION 5 : Les médicaments à effet « incrétine » peuvent être utilisés au cours de la grossesse et de l'allaitement

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

QUESTION 6 : Une adaptation des doses en fonction de la glycémie est nécessaire pour Byetta® et Victoza®

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

QUESTION 7 : Ces nouveaux antidiabétiques oraux ne provoquent pas d'hypoglycémie par eux-mêmes

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

CONCERNANT LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 ou GLIPTINES

QUESTION 8 : Quel est le mode d'administration des gliptines ?

- ☐ Avant les repas
- ☐ Au cours des repas
- ☐ Après les repas
- ☐ Indifférent par rapport aux repas

QUESTION 9 : Existe-t-il des interactions médicamenteuses avec les gliptines ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quelle(s) classe(s) thérapeutique(s) est(sont) concernée(s) ?

- ☐ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- ☐ Les macrolides
- ☐ Les bêta-bloquants

CONCERNANT LES ANALOGUES DU GLP-1: BYETTA® et VICTOZA®

QUESTION 10 : L'administration de Byetta® a lieu

- ☐ À n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit déjeuner ou le dîner
- ☐ Au cours du repas
- ☐ Après un repas
- ☐ Ne sais pas

QUESTION 11 : La fréquence d'administration de Byetta®

- ☐ 1 injection/jour
- ☐ 2 injections/jour
- ☐ 1 injection avant chacun des trois principaux repas

QUESTION 12 : Que faire en cas d'oubli de Byetta® ?

- ☐ Le traitement sera continué par l'injection suivante
- ☐ Réaliser l'injection au moment où le patient se rend compte de l'oubli, peu importe le moment de la journée
- ☐ Réaliser deux injections la fois suivante
- ☐ Ne sais pas

QUESTION 13 : Byetta® se conserve

- ☐ Au congélateur
- ☐ Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C avant utilisation puis 30 jours à température ambiante (<30°C)
- ☐ À température ambiante avant et après utilisation

QUESTION 14 : La fréquence d'administration de Victoza®

- ☐ 1 injection/jour
- ☐ 2 injections/jour
- ☐ 1 injection avant les trois principaux repas

QUESTION 15 : À quel moment de la journée l'administration de Victoza® doit avoir lieu ?

- ☐ Avant le repas
- ☐ Au cours du repas
- ☐ À n'importe quel moment de la journée

INCRÉTINES et EFFETS INDÉSIRABLES

QUESTION 16 : Quel principal effet indésirable est rapporté par les patients traités par les analogues du GLP-1 (Byetta®, Victoza®) ?

- ☐ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson)
- ☐ Des hypoglycémies
- ☐ L'effet antabuse en cas d'association avec l'alcool
- ☐ Des troubles digestifs (nausées, vomissements)
- ☐ Aucun

QUESTION 17 : Quels effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par les inhibiteurs de la DPP-4 (Januvia®, Xelevia®, Onglyza®,Galvus®) ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson)
- ☐ Des infections respiratoires hautes
- ☐ Des infections urinaires
- ☐ Une augmentation du risque de pancréatite
- ☐ Aucun

QUESTION 18 : Quels conseils donnez-vous principalement lors de la délivrance de Byetta® ou Victoza® ?

INCRÉTINES et AUTRES MÉDICAMENTS

QUESTION 19 : En cas d'association des incrétines avec un sulfamide hypoglycémiant, quelle est la conduite à tenir ?

- ☐ Aucune précaution n'est à prendre
- ☐ Réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant
- ☐ L'association de ces 2 molécules est contre-indiquée

QUESTION 20 : Il existe des associations fixes d'antidiabétiques oraux comme Eucréas®, Janumet®, Komboglyze®, etc. Quelle est la molécule commune retrouvée dans chacune de ces associations ?

- ☐ Acarbose
- ☐ Metformine
- ☐ Miglitol
- ☐ Répaglinide

c. La diffusion du questionnaire

J'ai, dans un premier temps, pensé diffuser le questionnaire par courriel dans des pharmacies ciblées. Mais, en sélectionnant certaines pharmacies plutôt que d'autres, la représentativité des résultats serait apparue plus limitée. De plus, je me suis rendu compte qu'il n'était pas évident pour tous les membres d'une équipe officinale de répondre au questionnaire. En effet, dans la majorité des cas, les courriers électroniques sont adressés au titulaire de l'officine et l'accès au questionnaire par les autres membres du personnel s'avérait de ce fait très restreint. C'est pour cette raison que mon choix s'est orienté vers la diffusion du questionnaire en ligne dans les officines et ce, via un logiciel. Par ce biais, toutes les personnes de l'officine avaient accès au questionnaire. Mon choix s'est porté sur sa diffusion via LGPI, car il s'agit là d'un logiciel que l'on trouve fréquemment au sein des officines. La société Pharmagest Interactive (www.pharmagest.com) est le leader français de l'informatique officinale. Depuis 1984, elle conçoit des solutions informatiques à destination des officines pour renforcer l'accompagnement thérapeutique et en assurer la pérennité.

Pour ce faire, j'ai contacté la société Pharmagest par courriel afin de connaître les démarches à suivre concernant la diffusion de mon questionnaire. Une copie du courriel est disponible en annexe (annexe 2).
Suite à mon email, le pharmacien responsable du contenu du portail de LGPI m'a contactée par téléphone afin que je lui explique plus en détail le but de mon questionnaire et pouvoir juger de sa pertinence avant la diffusion.
Je lui ai donc adressé par voie électronique le questionnaire que j'avais créé via Google Drive®, lequel après avoir été converti en fichier Excel a été ajouté au portail du logiciel LGPI.

Le questionnaire a été mis en ligne du 19 au 29 septembre 2014 dans les 8 800 pharmacies françaises équipées du logiciel LGPI Global Services de Pharmagest.
La page d'accueil du portail de LGPI lors de la diffusion du questionnaire durant ces dix jours est disponible en annexe (annexes 5 et 6).

2. Les objectifs de l’enquête

À travers ce questionnaire plusieurs objectifs ont été ciblés :

- Établir un état des lieux global sur la connaissance de l’équipe officinale à propos des nouvelles classes pharmacologiques utilisées dans le traitement du diabète de type 2 ;

- Identifier si les connaissances sont équivalentes en fonction du statut des personnes interrogées ;

- Identifier si les connaissances de l’équipe officinale sont équivalentes en fonction de la localisation de l’officine (milieu urbain, milieu rural ou centre commercial) ;

- Estimer la volonté et l’investissement au sein de l’équipe officinale concernant la mise à jour des connaissances sur les nouveaux médicaments.

II. Les résultats de l'enquête

Les réponses me sont parvenues par le pharmacien responsable du contenu du portail de LGPI, sous format Excel®.

Pour l'exploitation puis l'interprétation des données, j'ai réalisé trois tableaux :

- Un tableau récapitulatif global dans lequel apparaît pour chaque question, le nombre et le pourcentage des réponses. Il mentionne également le nombre de questionnaires exploitables.
- Un tableau récapitulatif présentant les résultats en fonction de la localisation de l'officine (milieu rural, milieu urbain ou centre commercial).
- Un tableau récapitulatif en fonction du statut des membres de l'équipe officinale.

Ces tableaux sont disponibles dans la partie « analyse des réponses ».

1. Taille de l'échantillon

La corrélation entre un échantillon de grande taille et la représentativité des résultats est très étroite.

Nous avons souhaité solliciter un grand nombre d'officines afin d'obtenir suffisamment de réponses et pouvoir analyser la totalité du questionnaire. Le questionnaire a été diffusé dans 8 800 pharmacies en France.

Au bout de dix jours de mise en ligne, nous avons comptabilisé 325 réponses provenant de 310 pharmacies différentes. Nous soulignons une légère différence entre le nombre de pharmacies et le nombre total de questionnaires complétés, cela signifie que pour un petit nombre d'officines et au sein de la même officine, plusieurs membres de l'équipe officinale ont répondu. Cet écart n'impactera pas les résultats.

La taille de l'échantillon est alors suffisante pour permettre l'exploitation des réponses.

2. Répartition des statuts au sein de l'équipe officinale

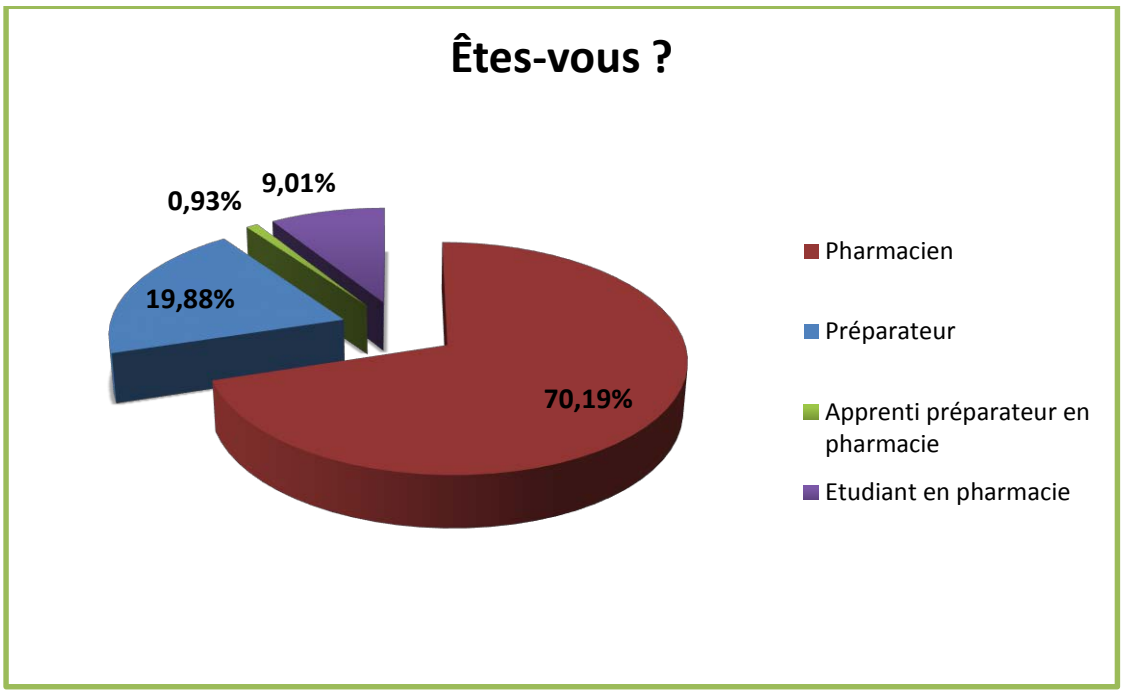


Figure 20 : Répartition des statuts au sein de l'équipe officinale

322 questionnaires exploités

Parmi les 325 questionnaires remplis, trois questionnaires ne mentionnent pas le statut des membres de l'officine, ce qui explique qu'ils ne sont pas comptabilisés pour la répartition des statuts du personnel officinal.

La répartition des réponses en fonction du statut se fait de la manière suivante :

- 226 pharmaciens soit 70,19% des réponses ;
- 64 préparateurs en pharmacie soit 19,88% des réponses ;
- 29 étudiants soit 9,01% des réponses ;
- trois apprentis préparateurs en pharmacie soit 0,93% des réponses.

Ces statistiques montrent que le questionnaire a été majoritairement complété par des pharmaciens (70%). Un pourcentage élevé qui dénote une réelle implication du pharmacien dans l'exercice de son métier au quotidien.
Les réponses apportées par les préparateurs en pharmacie représentent un cinquième des réponses totales.

Un taux de réponses trop faible de la part des apprentis préparateurs et des étudiants pharmaciens n'a pas permis l'exploitation des résultats.

Les étudiants et les apprentis ont des statuts à distinguer. Ce sont des membres de l'équipe officinale en cours de formation et donc non encore diplômés. Aucun moyen ne permet en effet de savoir si la thérapeutique médicamenteuse du diabète de type 2 a déjà fait l'objet d'un apprentissage au cours leur cursus. Par conséquent, les réponses pourraient s'avérer hétérogènes et non représentatives dans ces deux catégories.

Pour la suite du travail, seules les réponses provenant des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie seront retenues.

3. Répartition des officines selon la typologie

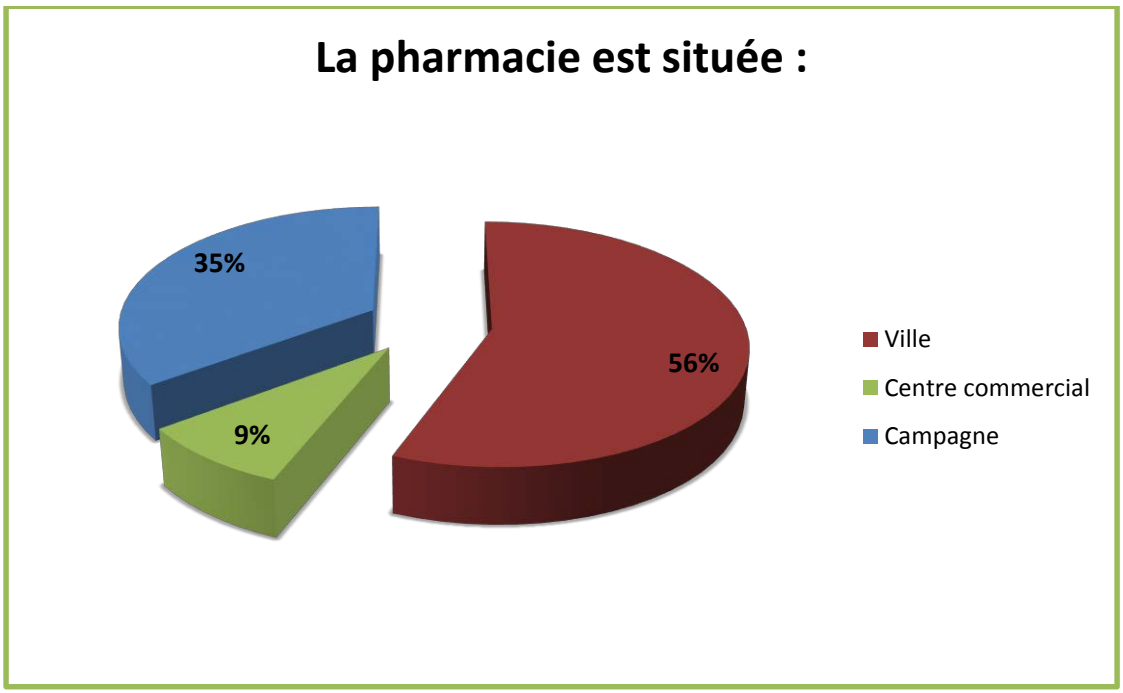


Figure 21 : Répartition des officines selon la typologie

Dans cette enquête, un peu plus de la moitié des réponses proviennent d'officines situées en milieu urbain, 35% en milieu rural, et environ un dixième dans les centres commerciaux.
Ces chiffres montrent que la répartition des réponses en fonction de la typologie des officines est inégale. Ce constat est justifié, car la concentration des officines en France est hétérogène en fonction de leur typologie.

Dans cette étude, la localisation de l'officine est un critère intéressant à prendre en compte.
En effet, nous pouvons nous demander si les connaissances de l'équipe officinale sur les nouveaux antidiabétiques diffèrent en fonction de la localisation de l'officine.
Ensuite, il est utile de souligner que le type de patientèle n'est pas identique selon la localisation. Dans un centre commercial, la majorité des patients a pour but initial d'effectuer des achats dans les boutiques, puis dans un second temps « pour aller à la pharmacie ». Il est rare que l'inverse se produise. Ce type de patients est appelé « patientèle de passage ».
À l'inverse, en milieu rural, les patients sont identifiés comme une patientèle dite « d'habitués ».
Enfin, en milieu urbain, les deux types de patientèle cités ci-dessus peuvent être retrouvés. Cela s'explique par la localisation de l'officine et son environnement aux alentours. En effet, une pharmacie située à proximité d'une gare n'aura pas la même patientèle que celle localisée dans un quartier bien défini.

▪ Résultats globaux de l'enquête

Tableau XI : Résultats globaux de l'enquête officinale

		TOTAL		
		Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables
Q1	Oui	110	38,73%	284
	Non	174	61,27%	
Q2	En 1ère intention	14	4,88%	287
	En monothérapie	12	4,18%	
	En bithérapie	102	35,54%	
	En trithérapie	36	12,54%	
	Réponse exacte: Bithérapie+trithérapie	**71**	**24,74%**	
Q3	**Réponse exacte: 1+3+5+7+9+10**	**75**	**44,12%**	170
Q4	Sulfamides hypoglycémiants	26	9,22%	282
	Inhibiteurs de la DPP-4	83	29,43%	
	Analogues du GLP-1	**173**	**61,35%**	
Q5	VRAI	95	34,17%	278
	FAUX	**183**	**65,83%**	
Q6	VRAI	80	27,59%	290
	FAUX	**210**	**72,41%**	
Q7	**VRAI**	**251**	**86,85%**	289
	FAUX	38	13,15%	
Q8	Avant les repas	68	23,78%	286
	Au cours des repas	42	14,69%	
	Après les repas	23	8,04%	
	Indifférent par rapport aux repas	**153**	**53,50%**	
Q9	**Oui**	**178**	**64,96%**	274
	Non	96	35,04%	
Q9 bis	**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**	**40**	**24,10%**	166
	Macrolides	91	54,82%	
	Bêta-bloquants	35	21,08%	
Q10	**A n'importe quel moment dans l'heure précédent le petit déjeuner ou le dîner**	**171**	**60,00%**	285
	Au cours du repas	17	5,96%	
	Après un repas	23	8,07%	
	Ne sais pas	74	25,96%	
Q11	1 injection/jour	145	51,79%	280
	2 injections/jour	**128**	**45,71%**	
	1 injection avant chacun des 3 principaux repas	7	2,50%	
Q12	**Le traitement sera continué par l'injection suivante**	**185**	**66,31%**	279
	Réaliser l'injection au moment où le patient se rend compte de l'oubli, peu importe le moment de la journée	48	17,20%	
	Réaliser deux injections la fois suivante	1	0,36%	
	Ne sais pas	45	16,13%	
Q13	Au congélateur	1	0,35%	282
	Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C avant utilisation puis 30 jours à température ambiante (<30°C)	**274**	**97,16%**	
	A température ambiante avant et après utilisation	7	2,48%	
Q14	**1 injection/jour**	**238**	**84,70%**	281
	2 injections/jour	34	12,10%	
	1 injection avant les 3 principaux repas	9	3,20%	
Q15	Avant le repas	111	40,36%	275
	Au cours du repas	19	6,91%	
	A n'importe quel moment de la journée	**145**	**52,73%**	
Q16	Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	42	15,27%	275
	Des hypoglycémies	17	6,18%	
	L'effet antabuse en cas d'association avec l'alcool	11	4,00%	
	Des troubles digestifs	**180**	**65,45%**	
	Aucun	25	9,09%	
Q17	1/ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	25	9,43%	265
	2/ Des infections respiratoires hautes	18	6,79%	
	3/ Des infections urinaires	7	2,64%	
	4/ Une augmentation du risque de pancréatite	92	34,72%	
	Aucun	21	7,92%	
	Réponse exacte: 1+2+3+4	**7**	**2,64%**	
Q18	Coditions de conservation	24	35,82%	67
	Modalités d'injection	39	58,21%	
	Elimination des déchets	7	10,45%	
	Effets indésirables des analogues du GLP-1	6	8,96%	
	Règles hygiéno-diététiques	5	7,46%	
	Aucun	5	7,46%	
Q19	Aucune précaution n'est à prendre	57	21,51%	265
	Réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant	**168**	**63,40%**	
	L'association de ces 2 molécules est contre-indiquée	40	15,09%	
Q20	Acarbose	8	2,85%	281
	Metformine	**260**	**92,53%**	
	Miglitol	3	1,07%	
	Répaglinide	10	3,56%	

- **Résultats en fonction du statut des sondés**

Tableau XII : Résultats de l'enquête en fonction du statut des sondés

		Pharmaciens			Préparateurs		
		Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables	Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables
Q1	Oui	**95**	**42,99%**	221	**15**	**23,81%**	63
	Non	126	57,01%		48	76,19%	
Q2	En 1ère intention	3	1,34%	224	11	17,46%	63
	En monothérapie	7	3,13%		5	7,94%	
	En bithérapie	85	37,95%		17	26,98%	
	En trithérapie	31	13,84%		5	7,94%	
	Réponse exacte: Bithérapie+trithérapie	**60**	**26,79%**		**11**	**17,46%**	
Q3	**Réponse exacte: 1+3+5+7+9+10**	**65**	**49,62%**	131	**10**	**25,64%**	39
Q4	Sulfamides hypoglycémiants	16	7,27%	220	10	16,13%	62
	Inhibiteurs de la DPP-4	57	25,91%		26	41,94%	
	Analogues du GLP-1	**147**	**66,82%**		**26**	**41,94%**	
Q5	VRAI	59	27,19%	217	36	59,02%	61
	FAUX	**158**	**72,81%**		**25**	**40,98%**	
Q6	VRAI	53	23,56%	225	27	41,54%	65
	FAUX	**172**	**76,44%**		**38**	**58,46%**	
Q7	**VRAI**	**200**	**88,89%**	225	**51**	**79,69%**	64
	FAUX	25	11,11%		13	20,31%	
Q8	Avant les repas	51	23,08%	221	17	26,15%	65
	Au cours des repas	30	13,57%		12	18,46%	
	Après les repas	13	5,88%		10	15,38%	
	Indifférent par rapport aux repas	**127**	**57,47%**		**26**	**40,00%**	
Q9	**Oui**	**132**	**61,40%**	215	**46**	**77,97%**	59
	Non	83	38,60%		13	22,03%	
Q9 bis	**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**	**27**	**23,08%**	117	13	**26,53%**	49
	Macrolides	65	55,56%		26	53,06%	
	Beta bloquants	25	21,37%		10	20,41%	
Q10	**A n'importe quel moment dans l'heure précédent le petit déjeuner ou le dîner**	**150**	**68,49%**	219	**21**	**31,82%**	66
	Au cours du repas	12	5,48%		5	7,58%	
	Après un repas	8	3,65%		15	22,73%	
	Ne sais pas	49	22,37%		25	37,88%	
Q11	1 injection/jour	103	47,03%	219	42	68,85%	61
	2 injections/jour	**114**	**52,05%**		**14**	**22,95%**	
	1 injection avant chacun des 3 principaux repas	2	0,91%		5	8,20%	
Q12	**Le traitement sera continué par l'injection suivante**	**151**	**69,27%**	218	**34**	**55,74%**	61
	Réaliser l'injection au moment où le patient se rend compte de l'oubli, peu importe le moment de la journée	37	16,97%		11	18,03%	
	Réaliser deux injections la fois suivante	1	0,46%		0	0,00%	
	Ne sais pas	29	13,30%		16	26,23%	
Q13	Au congélateur	0	0,00%	221	1	1,64%	61
	Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C avant utilisation puis 30 jours à température ambiante (<30°C)	**217**	**98,19%**		**57**	**93,44%**	
	A température ambiante avant et après utilisation	4	1,81%		3	4,92%	
Q14	**1 injection/jour**	**190**	**85,97%**	221	**48**	**80,00%**	60
	2 injections/jour	28	12,67%		6	10,00%	
	1 injection avant les 3 principaux repas	3	1,36%		6	10,00%	
Q15	Avant le repas	84	39,07%	215	27	45,00%	60
	Au cours du repas	13	6,05%		6	10,00%	
	A n'importe quel moment de la journée	**118**	**54,88%**		**27**	**45,00%**	
Q16	Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	29	13,30%	218	13	22,81%	57
	Des hypoglycémies	8	3,67%		9	15,79%	
	L'effet antabuse en cas d'association avec l'alcool	8	3,67%		3	5,26%	
	Des troubles digestifs	**155**	**71,10%**		**25**	**43,86%**	
	Aucun	18	8,26%		7	12,28%	
Q17	1/ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	15	7,18%	209	10	17,86%	56
	2/ Des infections respiratoires hautes	14	6,70%		4	7,14%	
	3/ Des infections urinaires	6	2,87%		1	1,79%	
	4/ Une augmentation du risque de pancréatite	71	33,97%		21	37,50%	
	Aucun	12	5,74%		9	16,07%	
	Réponse exacte: 1+2+3+4	**7**	**3,35%**		**0**	**0,00%**	
Q18	Conditions de conservation	23	35,94%	64	1	33,33%	3
	Modalités d'injection	38	59,38%		0	0,00%	
	Elimination des déchets	6	9,38%		1	33,33%	
	Effets indésirables des analogues du GLP-1	6	9,38%		0	0,00%	
	Règles hygiéno-diététiques	4	6,25%		1	33,33%	
	Autre	4	6,25%		1	33,33%	
Q19	Aucune précaution n'est à prendre	45	21,74%	207	12	20,69%	58
	Réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant	**135**	**65,22%**		**33**	**56,90%**	
	L'association de ces 2 molécules est contre-indiquée	27	13,04%		13	22,41%	
Q20	Acarbose	5	2,27%	220	3	4,92%	61
	Metformine	**210**	**95,45%**		**50**	**81,97%**	
	Miglitol	2	0,91%		1	1,64%	
	Répaglinide	3	1,36%		7	11,48%	

- **Résultats en fonction de la localisation de l'officine**

Tableau XIII : Résultats en fonction de la localisation de l'officine

		Officines de ville			Officines de campagne			Officines dans un centre commercial		
		Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables	Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables	Nombre	Pourcentage	Nombre de questionnaires exploitables
Q1	Oui	54	36,99%	146	44	40,37%	109	12	41,38%	29
	Non	92	63,01%		65	59,63%		17	58,62%	
Q2	En 1ère intention	11	7,38%	149	3	2,75%	109	0	0,00%	29
	En monothérapie	6	4,03%		4	3,67%		2	6,90%	
	En bithérapie	53	35,57%		39	35,78%		10	34,48%	
	En trithérapie	16	10,74%		18	16,51%		2	6,90%	
	Réponse exacte: Bithérapie+trithérapie	**37**	**24,83%**		**26**	**23,85%**		**8**	**27,59%**	
Q3	**Réponse exacte: 1+3+5+7+9+10**	**37**	**40,66%**	91	**29**	**43,94%**	66	**9**	**69,23%**	13
Q4	Sulfamides hypoglycémiants	13	8,78%	148	10	8,93%	112	3	13,64%	22
	Inhibiteurs de la DPP-4	43	29,05%		34	30,36%		6	27,27%	
	Analogues du GLP-1	**92**	**62,16%**		**68**	**60,71%**		**13**	**59,09%**	
Q5	VRAI	49	34,51%	142	39	34,21%	114	7	31,82%	22
	FAUX	**93**	**65,49%**		**75**	**65,79%**		**15**	**68,18%**	
Q6	VRAI	41	27,52%	149	33	27,73%	119	6	27,27%	22
	FAUX	**108**	**72,48%**		**86**	**72,27%**		**16**	**72,73%**	
Q7	**VRAI**	**131**	**86,75%**	151	**100**	**86,21%**	116	**20**	**90,91%**	22
	FAUX	20	13,25%		16	13,79%		2	9,09%	
Q8	Avant les repas	39	26,35%	148	26	22,41%	116	3	13,64%	22
	Au cours des repas	25	16,89%		13	11,21%		4	18,18%	
	Après les repas	14	9,46%		6	5,17%		3	13,64%	
	Indifférent par rapport aux repas	**70**	**47,30%**		**71**	**61,21%**		**12**	**54,55%**	
Q9	**Oui**	**89**	**62,68%**	142	**74**	**66,67%**	111	**15**	**71,43%**	21
	Non	53	37,32%		37	33,33%		6	28,57%	
Q9 bis	**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion**	**20**	**22,22%**	90	**18**	**28,13%**	64	**2**	**16,67%**	12
	Macrolides	41	45,56%		41	64,06%		9	75,00%	
	Beta bloquants	16	17,78%		18	28,13%		1	8,33%	
Q10	**A n'importe quel moment dans l'heure précédent le petit déjeuner ou le dîner**	**78**	**52,35%**	149	**78**	**67,83%**	115	**15**	**71,43%**	21
	Au cours du repas	10	6,71%		7	6,09%		0	0,00%	
	Après un repas	15	10,07%		6	5,22%		2	9,52%	
	Ne sais pas	46	30,87%		24	20,87%		4	19,05%	
Q11	1 injection/jour	86	56,95%	151	48	44,44%	108	11	52,38%	21
	2 injections/jour	**60**	**39,74%**		**58**	**53,70%**		**10**	**47,62%**	
	1 injection avant chacun des 3 principaux repas	5	3,31%		2	1,85%		0	0,00%	
Q12	**Le traitement sera continué par l'injection suivante**	**95**	**64,19%**	148	**77**	**70,00%**	110	**13**	**61,90%**	21
	Réaliser l'injection au moment où le patient se rend compte de l'oubli, peu importe le moment de la journée	24	16,22%		17	15,45%		7	33,33%	
	Réaliser deux injections la fois suivante	1	0,68%		0	0,00%		0	0,00%	
	Ne sais pas	28	18,92%		16	14,55%		1	4,76%	
Q13	Au congélateur	1	0,66%	152	0	0,00%	108	0	0,00%	22
	Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C avant utilisation puis 30 jours à température ambiante (<30°C)	**148**	**97,37%**		**106**	**98,15%**		**20**	**90,91%**	
	A température ambiante avant et après utilisation	3	1,97%		2	1,85%		2	9,09%	
Q14	**1 injection/jour**	**122**	**80,79%**	151	**95**	**87,96%**	108	**21**	**95,45%**	22
	2 injections/jour	24	15,89%		10	9,26%		0	0,00%	
	1 injection avant les 3 principaux repas	5	3,31%		3	2,78%		1	4,55%	
Q15	Avant le repas	60	40,82%	147	43	40,57%	106	8	36,36%	22
	Au cours du repas	15	10,20%		3	2,83%		1	4,55%	
	A n'importe quel moment de la journée	**72**	**48,98%**		**60**	**56,60%**		**13**	**59,09%**	
Q16	Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	20	13,51%	148	19	18,10%	105	3	13,64%	22
	Des hypoglycémies	11	7,43%		**5**	4,76%		1	4,55%	
	L'effet antabuse en cas d'association avec l'alcool	6	4,05%		**5**	4,76%		0	0,00%	
	Des troubles digestifs	**100**	**67,57%**		**63**	**60,00%**		**17**	**77,27%**	
	Aucun	11	7,43%		13	12,38%		1	4,55%	
Q17	1/ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères	15	10,64%	141	8	7,69%	104	2	10,00%	20
	2/ Des infections respiratoires hautes	12	8,51%		6	5,77%		0	0,00%	
	3/ Des infections urinaires	4	2,84%		3	2,88%		0	0,00%	
	4/ Une augmentation du risque de pancréatite	51	36,17%		33	31,73%		8	40,00%	
	Aucun	10	7,09%		9	8,65%		2	10,00%	
	Réponse exacte: 1+2+3+4	**2**	**1,42%**		**4**	**3,85%**		**1**	**5,00%**	
Q18	Conditions de conservation	9	25,00%	36	13	48,15%	27	2	50,00%	4
	Modalités d'injection	25	69,44%		12	44,44%		2	50,00%	
	Elimination des déchets	2	5,56%		5	18,52%		0	0,00%	
	Effets indésirables des analogues du GLP-1	5	13,89%		1	3,70%		0	0,00%	
	Règles hygiéno-diététiques	1	2,78%		3	11,11%		1	25,00%	
	Aucun	5	13,89%		0	0,00%		0	0,00%	
Q19	Aucune précaution n'est à prendre	29	20,57%	141	25	24,27%	103	3	14,29%	21
	Réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant	**85**	**60,28%**		**67**	**65,05%**		**16**	**76,19%**	
	L'association de ces 2 molécules est contre-indiquée	27	19,15%		11	10,68%		2	9,52%	
Q20	Acarbose	7	4,61%	152	**1**	0,93%	108	0	0,00%	21
	Metformine	**136**	**89,47%**		**105**	**97,22%**		**19**	**90,48%**	
	Miglitol	2	1,32%		**1**	0,93%		0	0,00%	
	Répaglinide	7	4,61%		**1**	0,93%		2	9,52%	

5. Analyse des réponses

LES GÉNÉRALITÉS

1) Connaissance des recommandations de la HAS sur la « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».

Figure 22 : Répartition des réponses concernant les connaissances de l'équipe officinale des recommandations de la HAS de janvier 2013

<u>284 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Plus de la moitié des pharmaciens et des préparateurs n'ont pas connaissance de ces recommandations ciblant la prise en charge du diabète de type 2.

Seulement un peu plus d'un tiers les connaît. Ce constat est assez surprenant.

Pourtant ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé prenant en charge les patients atteints d'un diabète de type 2, le pharmacien en faisant partie.

Parmi les 221 pharmaciens ayant répondu à cette question, 95 pharmaciens soit 43% connaissent ces recommandations de la HAS. Ce chiffre est légèrement supérieur aux résultats globaux (cf tableau XI).

Ceci nous amène à nous demander pourquoi un nombre aussi faible de pharmaciens a connaissance de ces recommandations ?

Plusieurs hypothèses peuvent être envisageables :

- Serait-ce par manque de temps ?
- Serait-ce par l'absence de consultation du site internet de la HAS ?
- Y aurait-il eu connaissance des recommandations puis oubli de celles-ci ?

Ces recommandations permettent l'optimisation d'une prise en charge globale et optimale du patient.

Les médicaments à effet « incrétine » sont les derniers arrivés sur le marché en France. Il est indispensable que l'équipe officinale se documente sur la place de ces nouveaux agents antidiabétiques dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2.

2) La place des nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2

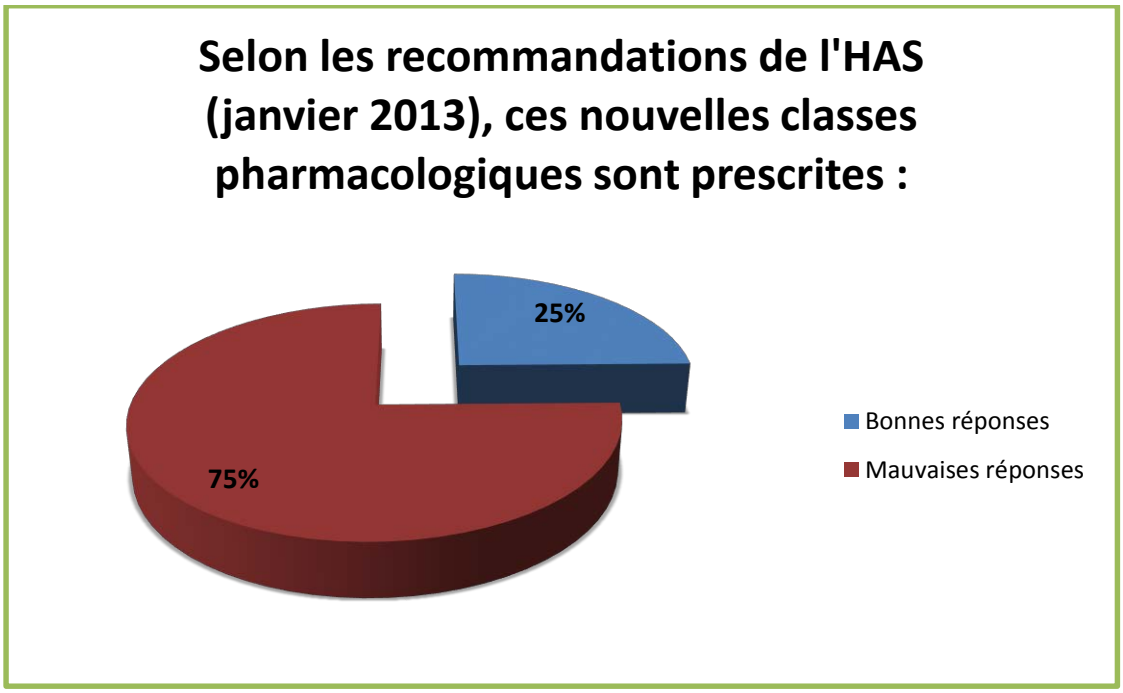


Figure 23 : Répartition des réponses concernant la place des nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2

287 questionnaires exploités

Les bonnes réponses sont la bithérapie et la trithérapie.
Les mauvaises réponses sont toutes les autres réponses apportées.

Analyse des résultats et discussion

La réponse attendue à cette question est : la prescription de ces nouveaux antidiabétiques en bithérapie et en trithérapie.
La réponse exacte a été rapportée par un quart des membres de l'équipe officinale. Ce résultat est faible.

Seulement **un pharmacien sur quatre a donné la réponse exacte**. Nous notons que ce pourcentage est faible.
Concernant **les préparateurs**, **17% ont répondu correctement**.
De plus, nous constatons que « la bithérapie » est la réponse rapportée majoritairement dans les deux catégories. En effet, 85 pharmaciens ont coché uniquement la bithérapie contre 60 pharmaciens ayant répondu la bithérapie et la trithérapie.

Concernant les préparateurs, « la bithérapie » a été cochée pour 17 d'entre eux, contre 11 pour la bonne réponse. (cf tableau XII)
Cette question est en lien avec la question précédente. En effet, pour répondre correctement à cette question, il fallait connaître les recommandations de la HAS.
Or, parmi les 43 % de pharmaciens qui affirment connaître ces recommandations, seulement 27% d'entre eux sont capables de répertorier leur place dans la prise en charge du diabète de type 2.
Cela met en évidence un nombre non négligeable de pharmaciens ayant connaissance des recommandations, mais ne connaissant pas réellement la place de ces nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge du diabète de type 2.

La trithérapie est instaurée dans un stade avancé du diabète lorsque les autres thérapeutiques ne sont plus suffisantes pour maintenir l'objectif glycémique dans sa valeur cible. L'association de ces nouveaux antidiabétiques en trithérapie est assez rare, ce qui laisse penser que dans l'esprit des pharmaciens, seulement la prescription en bithérapie est réalisée. Ceci pourrait expliquer la réponse majoritaire « en bithérapie » par les pharmaciens.
De plus, l'association des nouveaux antidiabétiques oraux avec la metformine dans certaines spécialités comme Komboglyze®, Eucréas®, etc. peuvent renforcer l'idée que ces antidiabétiques interviennent seulement en bithérapie.

3) La connaissance des nouveaux antidiabétiques

Pour cette question le nombre de questionnaires à exploiter est plus faible que pour le reste de l'enquête, car l'intitulé de la question pouvait prêter à confusion dans le choix des réponses proposées.
La question posée initialement était : « Parmi la liste ci-dessous, cochez les médicaments qui entrent dans la classe des nouveaux antidiabétiques oraux ». Puis, voici la question définitive : « Parmi la liste ci-dessous, cochez les médicaments qui entrent dans la classe des nouveaux antidiabétiques ».
Pour éviter un biais lors de l'interprétation des résultats, j'ai choisi de prendre en compte les réponses à partir du 23 septembre 2014, date à laquelle où cette question a été modifiée.

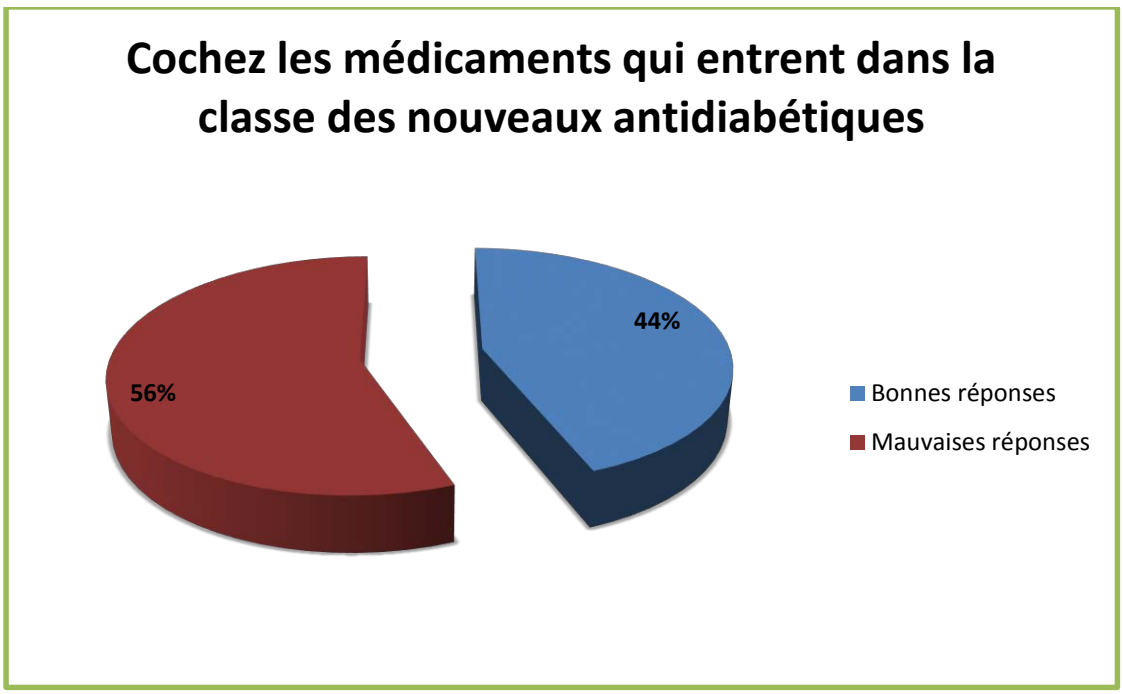


Figure 24 : Répartition des réponses concernant la connaissance des nouveaux antidiabétiques

<u>170 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Cette question fait appel aux connaissances de l'équipe officinale sur les nouvelles spécialités antidiabétiques disponibles sur le marché en France en 2014.
Il fallait répertorier au total six médicaments. Les réponses exactes sont : Byetta®, Galvus®, Januvia®, Onglyza®, Victoza® et Xelevia®.

Nous soulignons ici que 44% des réponses sont correctes. En d'autres termes, cela signifie que plus de la moitié des réponses apportées sont fausses (56%).

Si nous nous intéressons plus en détail aux pharmaciens et préparateurs :

- un pharmacien sur deux est capable de repérer les médicaments appartenant aux nouvelles classes d'antidiabétiques,
- seulement un quart des préparateurs ont sélectionné la bonne réponse.

Ces résultats partagés posent plusieurs questions :

- La question a-t-elle été interprétée par tous de la même façon ?
- Les médicaments à effet « incrétine » sont-ils bien connus de l'équipe officinale ?

4) La classe thérapeutique recommandée chez un patient diabétique de type 2 présentant un IMC ≥ 30 ou si une prise de poids et/ou la survenue d'hypoglycémie sont des situations préoccupantes

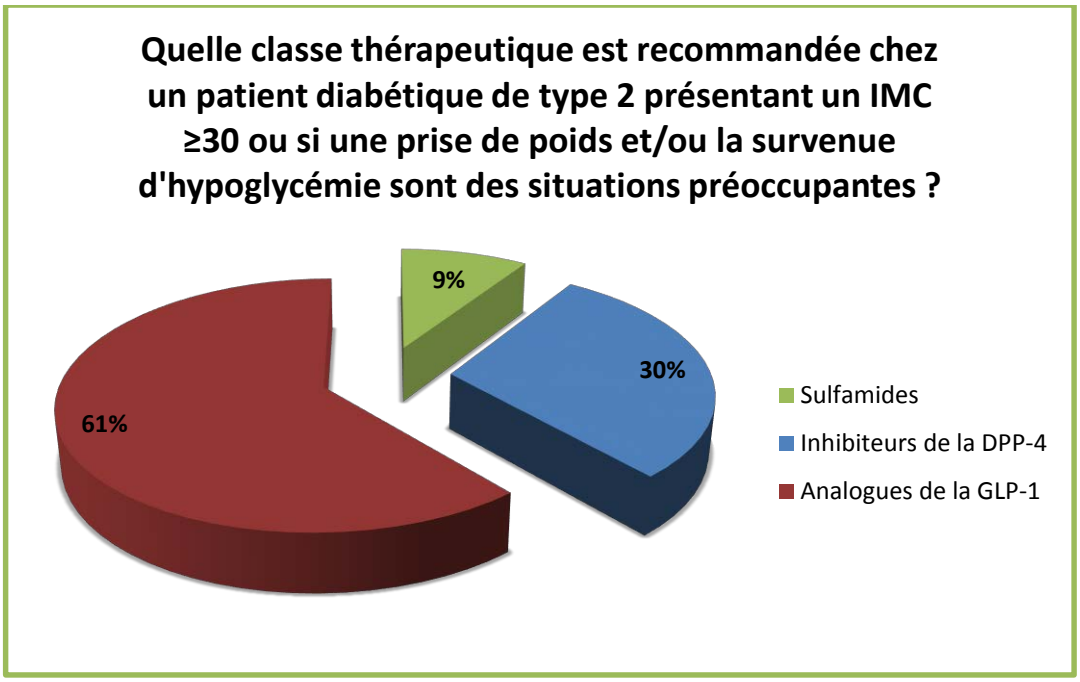


Figure 25 : Répartition des réponses concernant la classe thérapeutique recommandée chez un patient diabétique de type 2 présentant un IMC ≥ 30 ou si une prise de poids et/ou la survenue d'hypoglycémie sont des situations préoccupantes

282 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Nous relevons que les analogues de la GLP-1 sont la classe pharmacologique qui ressort majoritairement dans les résultats apportés par les officinaux, soit **61% de bonnes réponses.**

Cette réponse se réfère également aux recommandations de la HAS de janvier 2013.

Dans ces recommandations, en cas d'échec à une bithérapie, une catégorie est consacrée aux patients ayant un IMC supérieur ou égal à 30 ou si une prise de poids et/ou la survenue d'hypoglycémie sont des situations préoccupantes. C'est l'utilisation des analogues du GLP-1 qui est recommandée, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. Cette classe d'antidiabétiques intervient souvent tardivement dans l'évolution de la maladie et est souvent assimilée, par les patients, à l'insuline.

Il est intéressant pour l'équipe officinale de connaître les atouts majeurs des analogues du GLP-1, dans le but d'une prise en charge personnalisée du patient diabétique. En effet, le patient diabétique est amené à se poser une multitude de questions sur sa maladie, les alternatives thérapeutiques, etc. Le pharmacien a un rôle primordial et doit être en mesure d'apporter des réponses aux interrogations des patients.

5) Les médicaments à effet « incrétine » : grossesse et allaitement

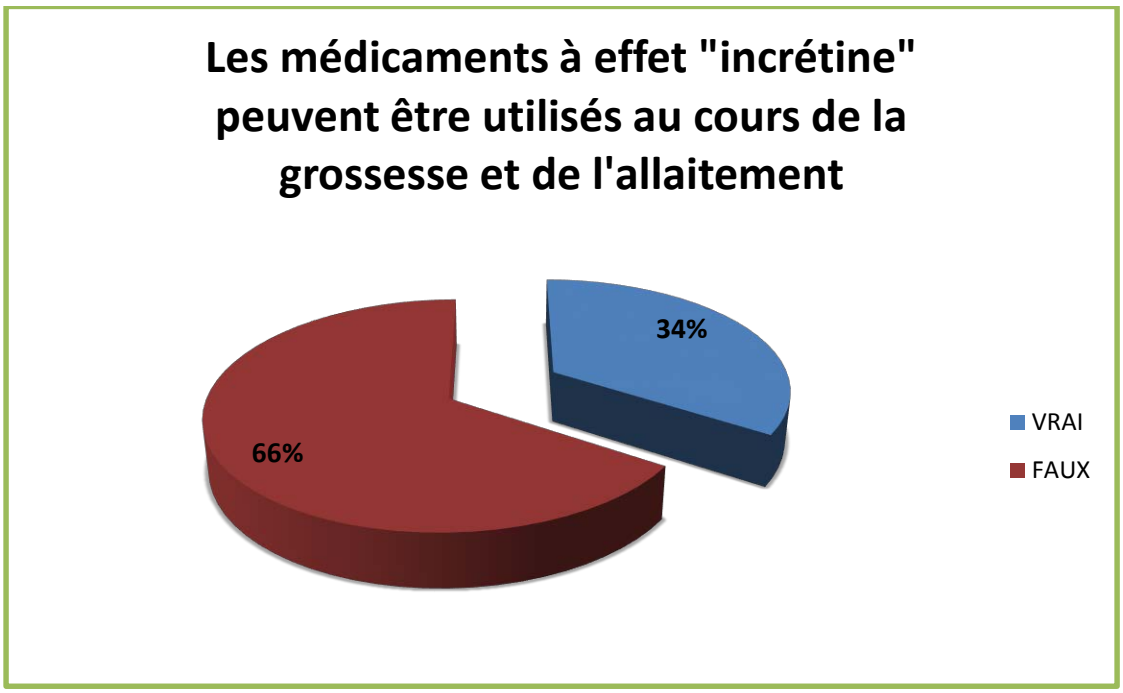


Figure 26 : Répartition des réponses concernant l'utilisation des médicaments à effet "incrétine" pendant la grossesse et l'allaitement

278 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

La réponse attendue à cette question est « faux ».
Nous observons une majorité de bonnes réponses (66%) et un tiers de mauvaises réponses.
73% des pharmaciens ont répondu correctement contre 41% des préparateurs.
Cette inégalité entre ces deux statuts peut s'expliquer, comme précédemment, par la différence de formation.

La grossesse et l'allaitement sont des situations auxquelles l'équipe officinale doit porter une attention particulière. Les médicaments administrés chez la femme enceinte ou allaitante exposent le bébé. Dans ces deux situations, les officinaux doivent être en mesure de connaître les classes d'antidiabétiques pouvant être utilisées.

6) Byetta® et Victoza® : adaptation des doses ?

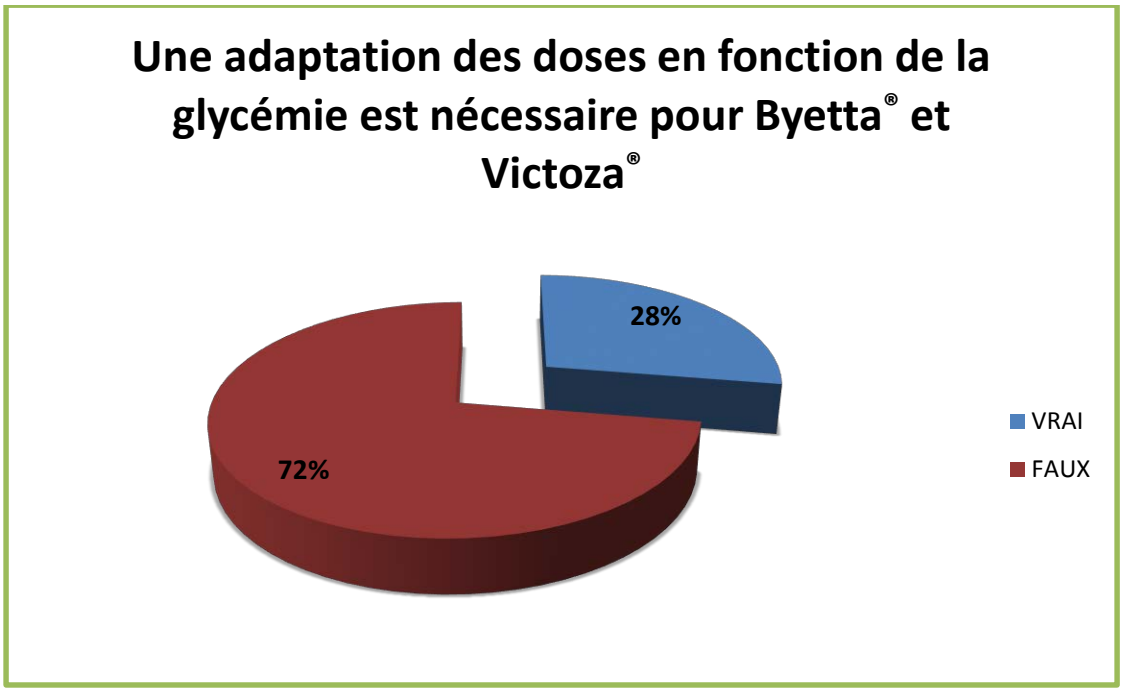


Figure 27 : Répartition des réponses concernant les analogues du GLP-1 et une adaptation des doses

290 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

En ce qui concerne **l'adaptation des doses pour les analogues du GLP-1**, 210 membres de l'équipe officinale sur 290, soit **trois quarts, ont répondu correctement**.

Parmi les 225 pharmaciens ayant répondu, 172 pharmaciens soit 76% ont coché « faux ».
C'est un résultat satisfaisant même s'il devrait être plus élevé.

Dans la thérapeutique médicamenteuse, les analogues du GLP-1 sont, avec l'insuline, les seuls antidiabétiques injectables par voie sous-cutanée.
Or, nous soulignons une différence notable entre ces 2 alternatives thérapeutiques. L'insuline nécessite une auto surveillance glycémique pluriquotidienne pour que le patient adapte les doses. Au contraire, le patient diabétique traité par analogues du GLP-1, administre, une ou deux fois par jour en fonction de la molécule prescrite, la même dose. Une adaptation des doses pour cette dernière classe thérapeutique n'est pas nécessaire.

Parmi les individus ignorant cette réponse, une question se pose : Existe-t-il une confusion entre l'insuline et les analogues du GLP-1 ?

7) Nouveaux antidiabétiques oraux et absence d'hypoglycémies

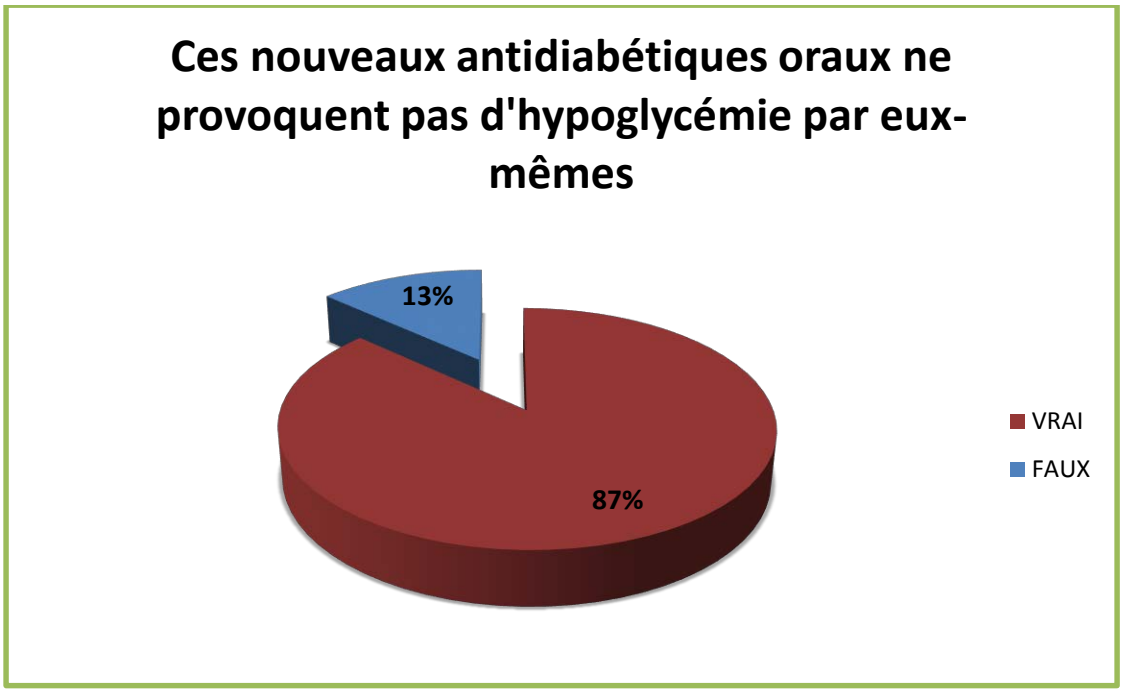


Figure 28 : Répartition des réponses concernant les nouveaux antidiabétiques oraux et les hypoglycémies

289 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Une grande partie des personnes interrogées a su donner la bonne réponse. En effet, **87%** savent que ces nouveaux antidiabétiques **ne provoquent pas d'hypoglycémies** par eux-mêmes.

Parmi les pharmaciens interrogés, nous observons un taux élevé de bonnes réponses (89%). Ce taux est très satisfaisant.
L'hypoglycémie est un effet indésirable rapporté pour plusieurs classes d'antidiabétiques. Il est primordial que l'équipe connaisse un des avantages de cette classe.
Ici, nous observons que cet élément réservé à cette classe d'antidiabétiques est acquis. En effet, un des points forts de ces nouveaux antidiabétiques oraux est l'absence d'hypoglycémie. À celui-ci s'ajoute la neutralité sur le poids. Ces deux avantages majeurs sont des critères pris en compte par les cliniciens.

8) L'administration des gliptines et les repas

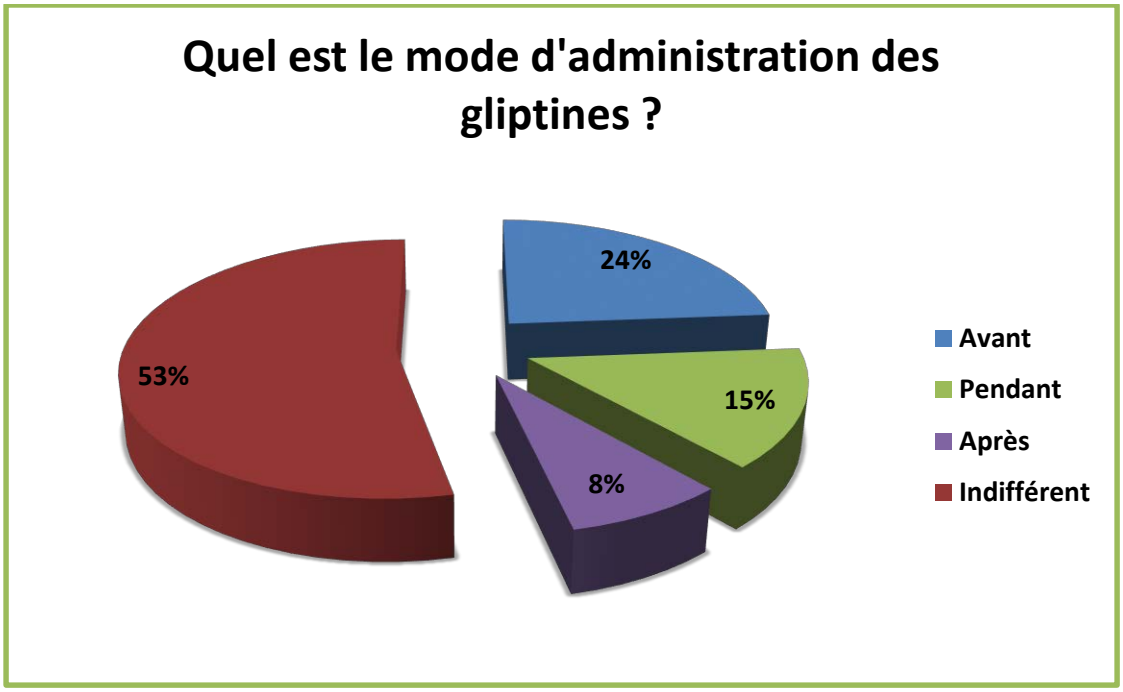


Figure 29 : Répartition des réponses concernant l'administration des gliptines et les repas

286 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Parmi les 286 membres de l'équipe ayant répondu à l'enquête, 153 personnes, soit un peu plus de la moitié (53%) ont répondu correctement à la question : « À quel moment des repas les gliptines doivent-ils être administrés ? ».

Nous notons que 57% des pharmaciens interrogés ont apporté une réponse correcte ; c'est-à-dire une prise indifférente par rapport aux repas.
Ce résultat est décevant dans la mesure où le pharmacien a un rôle majeur de conseils associés à la délivrance du traitement antidiabétique et notamment ici, dans le moment de prise appropriée pour l'administration des gliptines.
En effet, la plupart du temps, les patients n'ont aucune idée quant au moment de prise des médicaments malgré les explications données par leur médecin.

9) Gliptines et interactions médicamenteuses

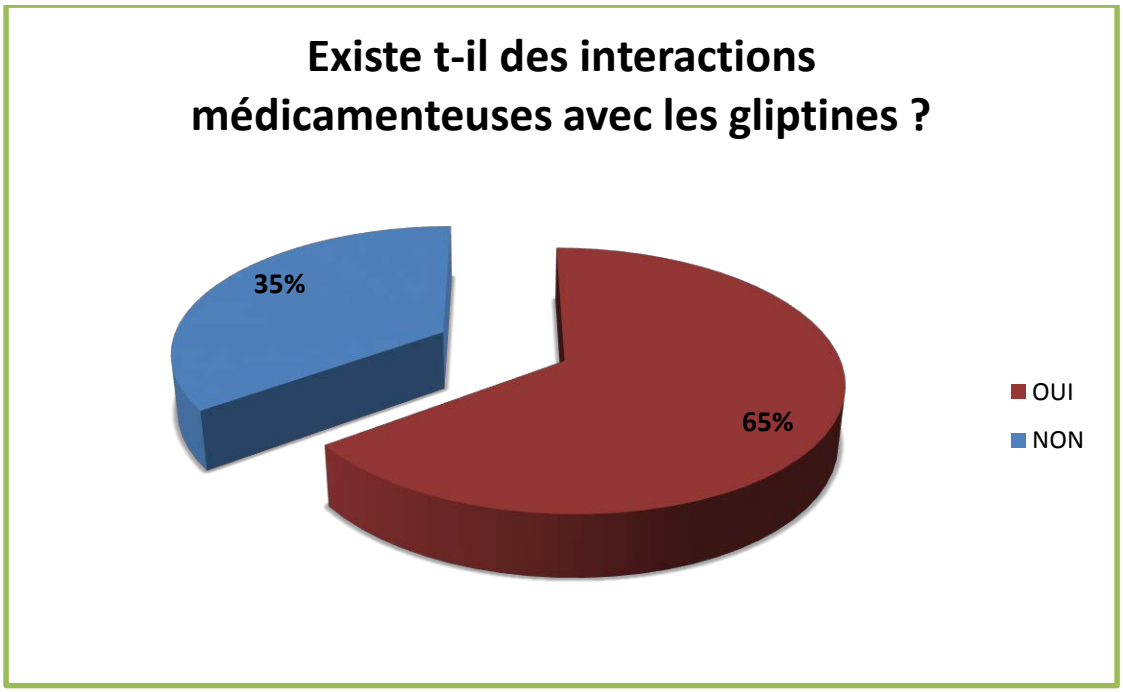


Figure 30 : Répartition des réponses concernant les gliptines et les interactions médicamenteuses

<u>274 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Dans la question « Existe-t-il des interactions médicamenteuses avec les gliptines », 65% des membres de l'équipe officinale ont répondu « oui ».

16 membres de l'officine n'ont pas répondu à cette question. Ce nombre est interpellant et nous pouvons nous demander pourquoi il est si élevé.
Plusieurs hypothèses sont envisageables : Est-ce parce que les membres de l'officine ne connaissent pas la réponse ? Est-ce peut-être parce qu'ils n'ont pas pris connaissance de la question ? Ou bien ont-ils oublié de répondre à cette question ?

Si oui, quelle(s) classe(s) est (sont) impliquée(s) ?

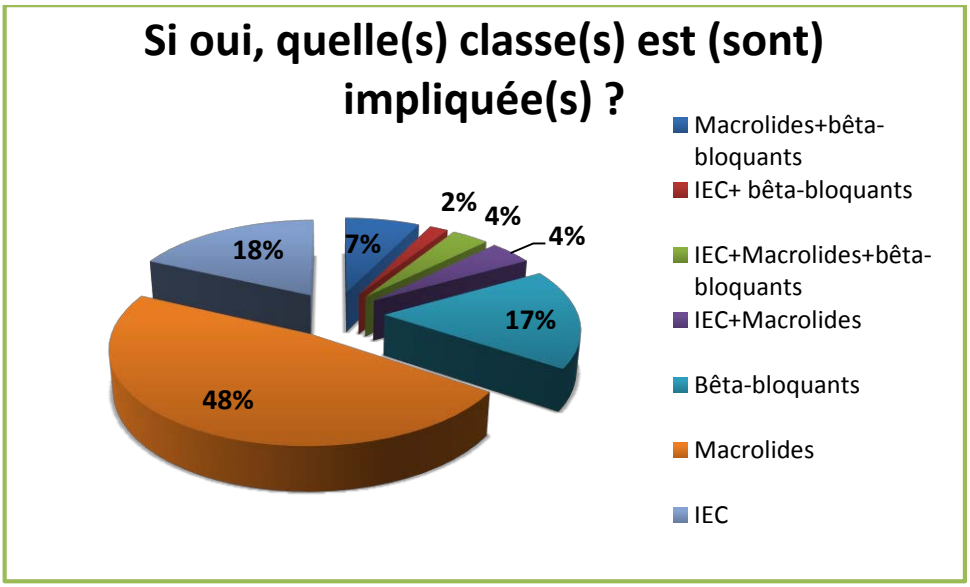


Figure 31 : La répartition des réponses concernant les interactions médicamenteuses avec les gliptines

166 questionnaires exploités

Dans l'histogramme ci-dessus, la réponse exacte est représentée par la barre de couleur verte.

Analyse des résultats et discussion

L'analyse de ce graphique nous montre que « les macrolides » sont la réponse donnée en majorité par 48% des officinaux. Les « IEC» et les « bêta-bloquants » sont les réponses apportées respectivement par 18% et 17% des membres de l'officine.

La réponse espérée ici est « les IEC ». Or, nous observons qu'une très faible proportion de pharmaciens a connaissance de cette interaction médicamenteuse.

Parmi les différents niveaux d'interactions médicamenteuses, l'interaction des gliptines avec les IEC est classée dans le rang des interactions à prendre en compte. Il s'agit du premier niveau dans la classification des interactions médicamenteuses.

Dans ce niveau de contrainte, l'interaction médicamenteuse est le plus souvent perçue comme une addition d'effets indésirables. En revanche, il n'existe pas de recommandations pratiques. Le recours à d'autres thérapeutiques est le seul moyen pour éviter l'accumulation de ces effets indésirables.

Il y a une réelle amélioration à apporter aux pharmaciens sur la connaissance des interactions médicamenteuses de ces nouveaux antidiabétiques oraux.

Discussion sur les inhibiteurs de la DPP-4

L'item consacré aux inhibiteurs de la DPP-4 permet l'évaluation globale des acquis de l'équipe officinale sur cette classe médicamenteuse. D'une part, une question est orientée sur le moment de prise approprié et une partie concernant les interactions médicamenteuses.

Nous retenons qu'un nombre trop élevé d'officinaux ignore le moment propice à l'administration de ces nouveaux antidiabétiques. Pour cette classe pharmacologique, nous notons aucune influence du moment de la prise lors des repas sur l'absorption. La pharmacocinétique est alors inchangée.

Même si une personne sur deux n'a pas répondu correctement, la prise alimentaire n'a pas d'incidence sur l'absorption du médicament et donc l'efficacité de celui-ci n'est pas impactée. Cette facilité d'administration -indifférence par rapport aux repas et per os- n'impose pas de contraintes supplémentaires au patient diabétique et est un atout majeur pour l'observance.

Ces médicaments interviennent tardivement dans la prise en charge du diabète de type 2. Le recours tardif à cette classe peut expliquer, en partie, une connaissance incomplète de la part des officinaux.

10) Administration de Byetta®

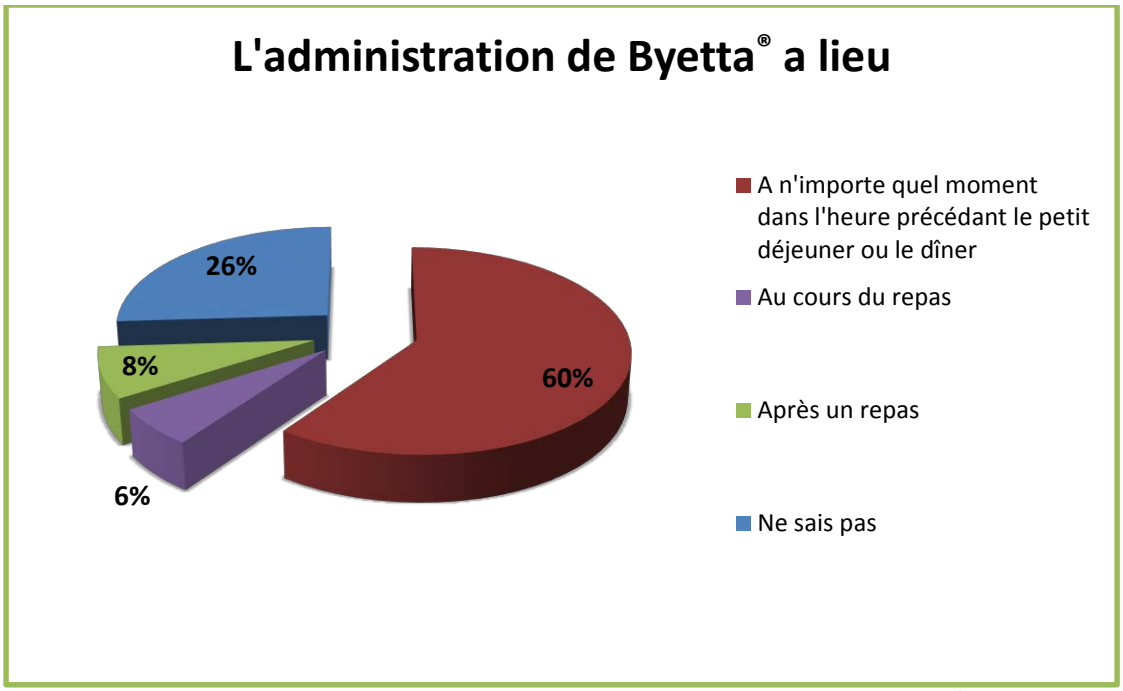


Figure 32 : Répartition des réponses concernant l'administration de Byetta® et les repas

285 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Byetta® s'administre à n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit déjeuner ou le dîner. Nous observons une majorité de bonnes réponses. En effet, nous dénombrons trois cinquièmes des membres de l'équipe ayant apporté la bonne réponse.

Puis, parmi les personnes ayant répondu au questionnaire, un quart ne sait pas à quel moment a lieu l'administration de Byetta®. Il s'agit d'une proportion non négligeable d'officinaux.

11) Fréquence d'administration de Byetta®

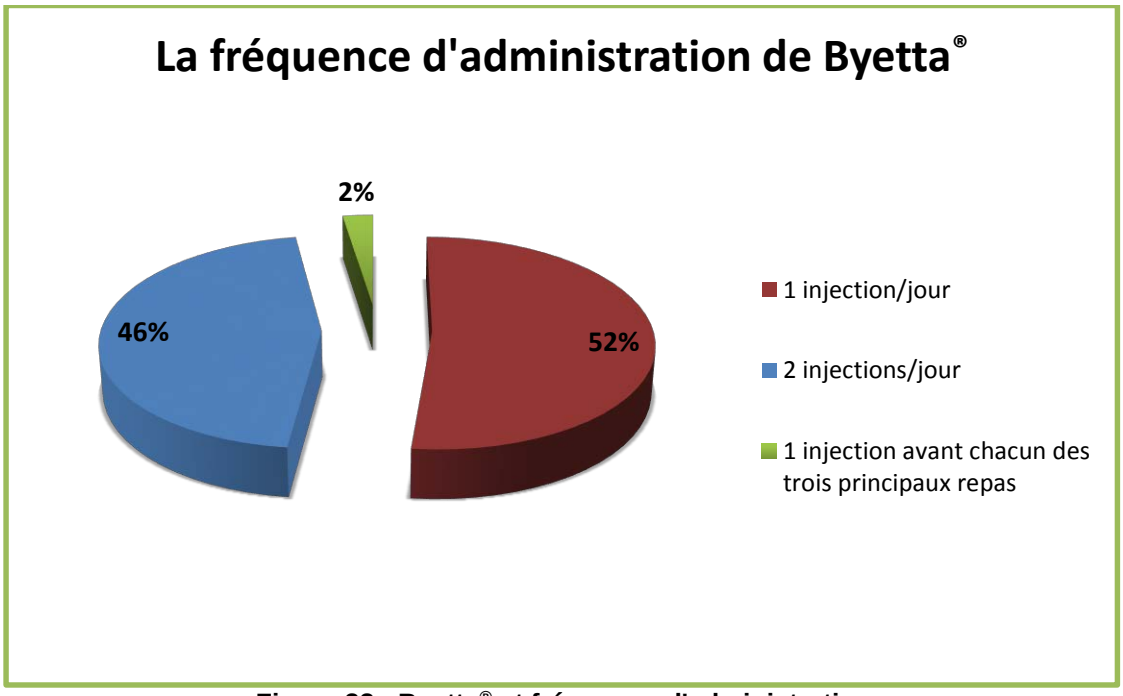


Figure 33 : Byetta® et fréquence d'administration

290 questionnaires exploités

Analyse des résultats

Pour cette question, nous observons que la moitié de l'équipe officinale a répondu que le Byetta® est administré à raison d'une injection par jour.

Ce résultat est très décevant car ce médicament est administré à raison de deux fois par jour.

Si nous nous intéressons à la proportion de pharmaciens ayant apporté la bonne réponse, nous soulignons que seulement un pharmacien sur deux connaît la fréquence d'administration de Byetta®.

12) Oubli de Byetta®

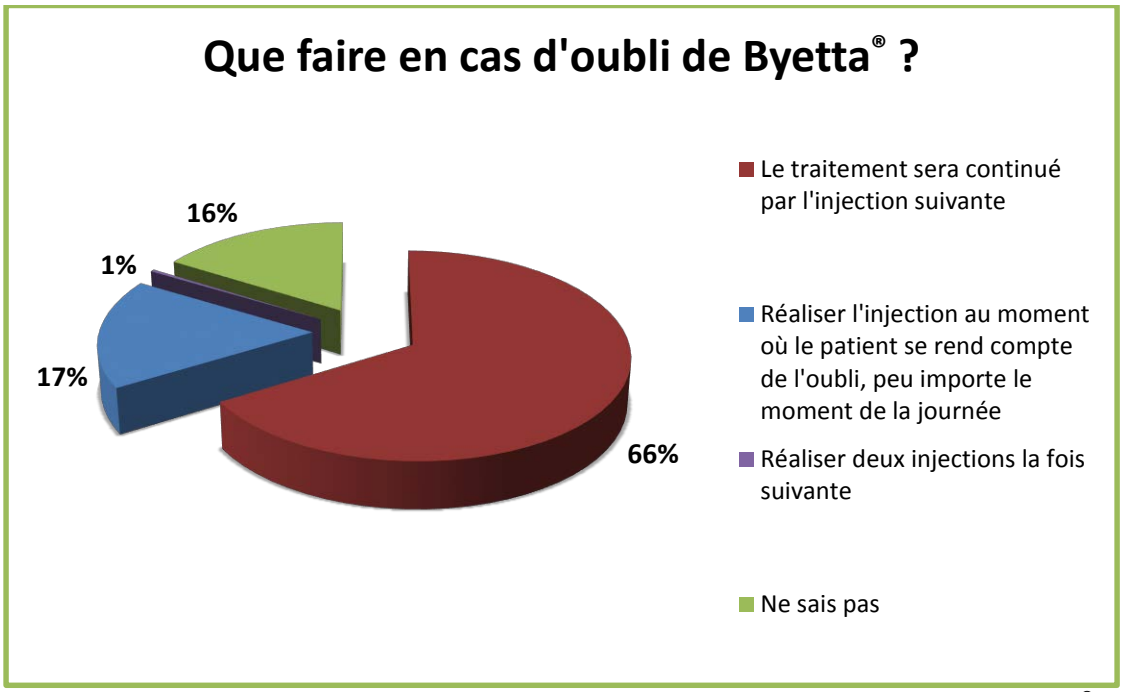


Figure 34 : Répartition des réponses à la question "Que faire en cas d'oubli de Byetta® ?"

279 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

En cas d'oubli de Byetta®, **66%** des membres de l'équipe officinale ont répondu que « **le traitement sera continué par l'injection suivante** ». Il s'agit de la réponse majoritaire.

17% du personnel officinal a répondu que l'injection est réalisée au moment même où le patient se rend compte de l'oubli.

16% ne connaissent pas la marche à suivre en cas d'oubli de Byetta®.

Ces observations montrent qu'il existe un nombre important d'officinaux ne connaissant pas le conseil adéquat à apporter aux patients en cas d'oubli de Byetta®.

13) Conservation de Byetta®

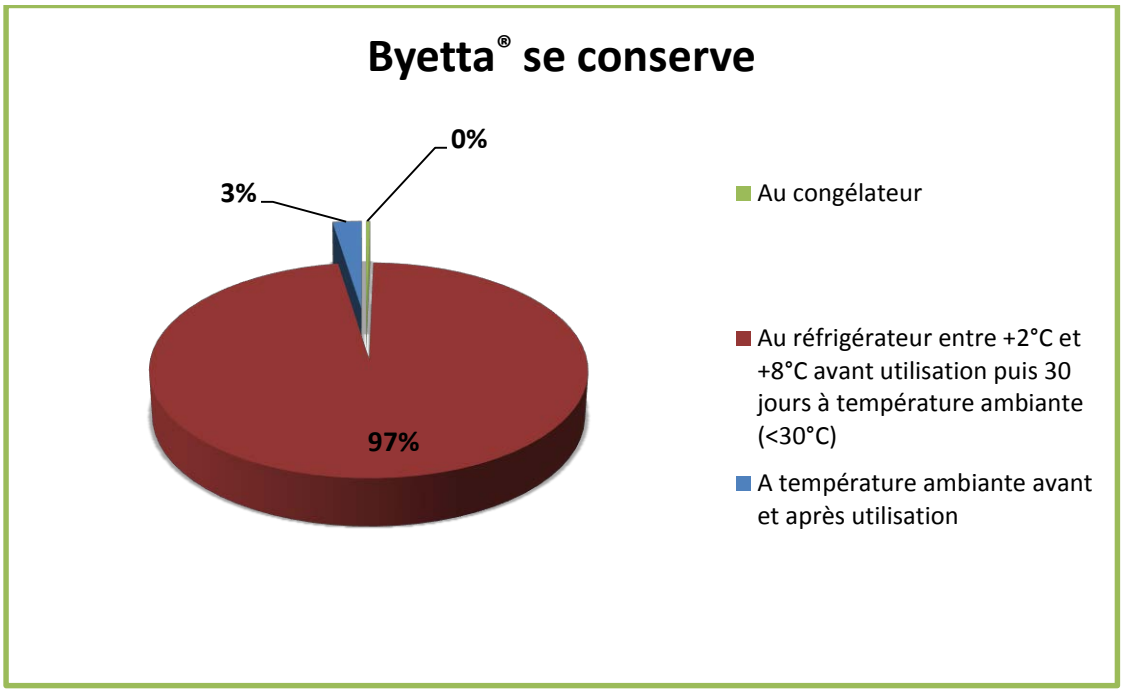


Figure 35 : Répartition des réponses concernant le mode de conservation de Byetta®

282 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Ce graphique montre que la quasi-totalité des personnes sondées a répondu correctement à cette question (97%). Trois pour cent des membres de l'équipe officinale ont coché « à température ambiante avant et après utilisation ». Et, aucun pharmacien n'a répondu « au congélateur ». Ce constat est rassurant.

Il est intéressant de souligner que les officinaux connaissent parfaitement les modalités de conservation de Byetta®. En effet, ces modalités doivent être connues par les patients diabétiques de type 2 traités par Byetta® afin d'assurer une stabilité optimale du médicament. Cette conservation dans une enceinte réfrigérée entre +2°C et +8°C impose aux pharmaciens le respect de la chaîne du froid. Ainsi, les officinaux doivent remettre aux patients une pochette de transport des médicaments adaptée.
Les éléments essentiels à la maîtrise de la chaîne du froid doivent être formalisés dans des procédures écrites.

14) Fréquence d'administration de Victoza®

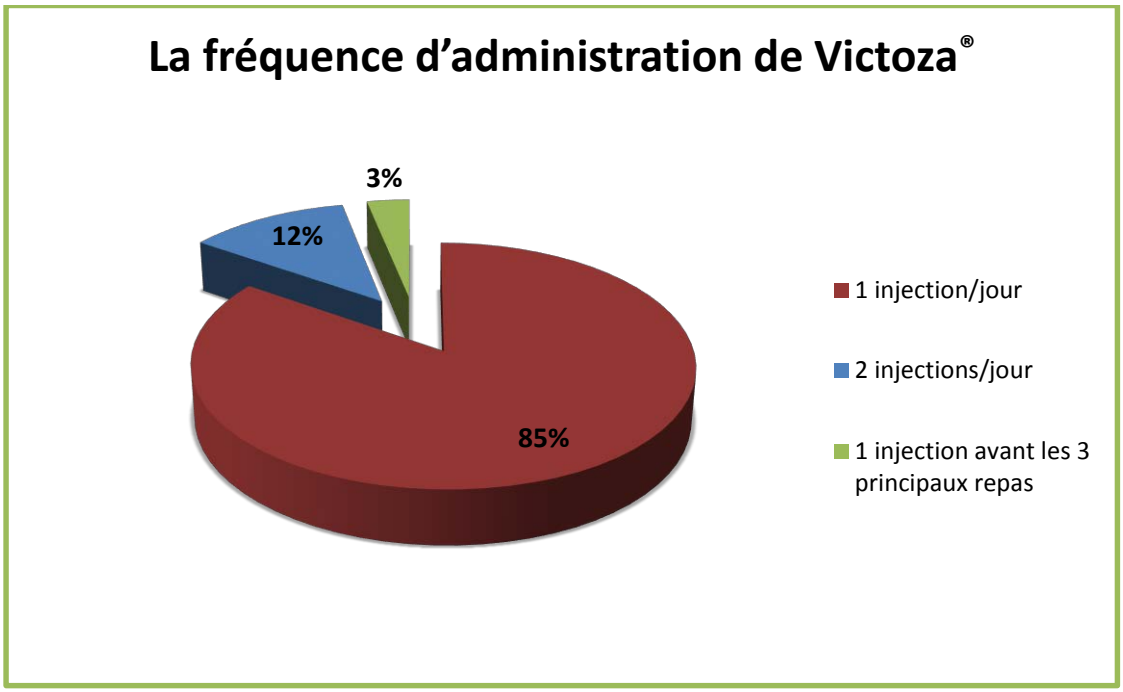


Figure 36 : Victoza® et fréquence d'administration

281 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Parmi les 281 réponses, 238 personnes sondées, soit 85%, ont répondu « une injection par jour ». Ce résultat apporté en majorité par l'équipe officinale est celui qu'il fallait répertorier. Le Victoza® s'administre deux fois par jour pour 12% d'entre eux et 3% ont affirmé « une injection avant les trois principaux repas ».

Ces observations montrent que la majorité de l'équipe officinale est au point sur la fréquence d'administration du Victoza®. Cependant, une proportion faible, mais non négligeable ignore le nombre d'injections quotidiennes nécessaires pour ce médicament. Le rythme d'administration ne doit pas être négligé par l'équipe officinale, dans la mesure où le contrôle de la posologie est une des étapes clés de la validation d'une ordonnance.

15) Administration de Victoza®

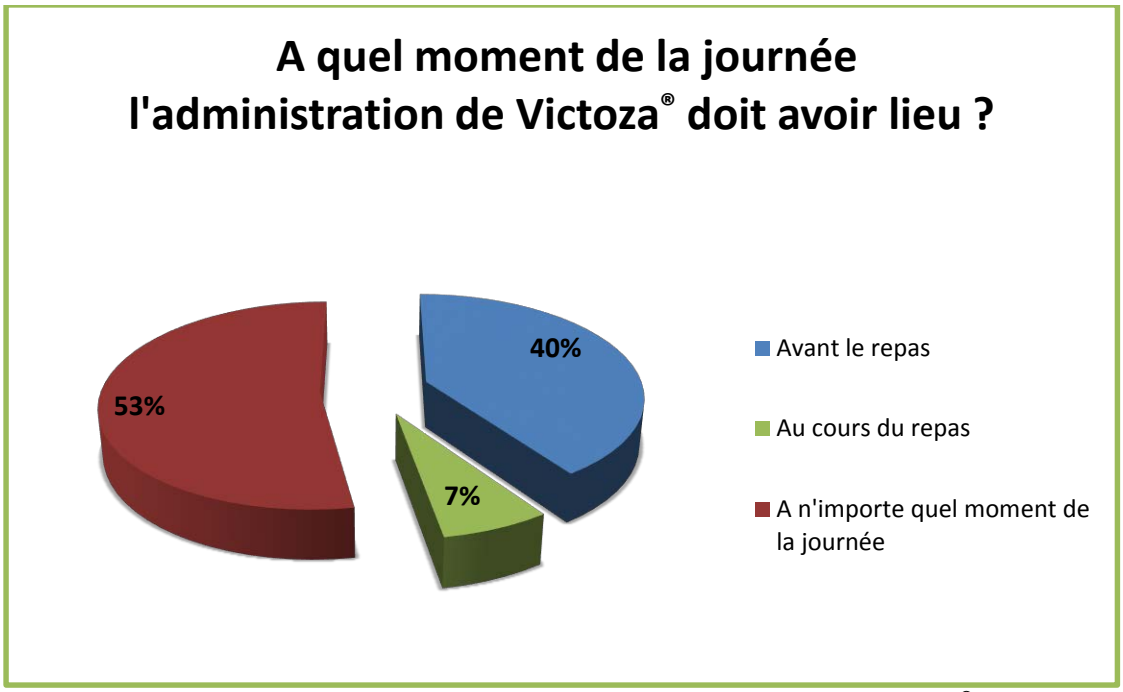


Figure 37 : Répartition des réponses concernant l'administration de Victoza® et les repas

<u>275 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Un peu plus de la moitié (53%) des résultats sont corrects. 40% des officinaux ont répondu « avant le repas » et moins de dix pour cent « au cours du repas ».
Les pharmaciens ont répondu « à n'importe quel moment de la journée » pour 55% d'entre eux contre 45% de bonnes réponses pour les préparateurs.
Cette différence entre les deux statuts n'est pas significative pour cette question.

Ces résultats sont décevants car en moyenne, **seulement un membre de l'équipe sur deux** est capable de donner le moment de prise optimale. Cependant, cette observation n'a pas d'impact sur l'efficacité de ces médicaments car ils peuvent être administrés à tout moment de la journée.

16) Principal effet indésirable des analogues du GLP-1

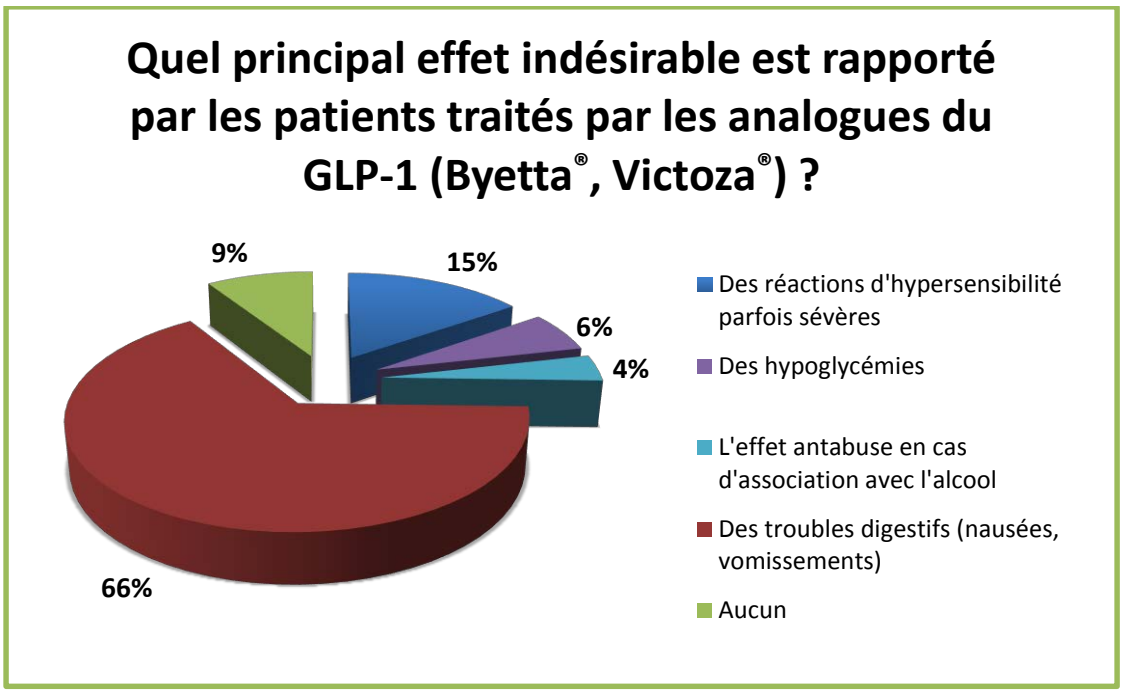


Figure 38 : Répartition des réponses concernant le principal effet indésirable des analogues du GLP-1

275 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Pour cette question, la réponse apportée en majorité (66%) par les officinaux est la réponse attendue.

Pour les pharmaciens, nous observons 71% de bonnes réponses contre 44% pour les préparateurs.

Les propositions de réponses citées dans cette question sont des effets indésirables attribués à une ou plusieurs classes d'antidiabétiques.

17) Effets indésirables et gliptines

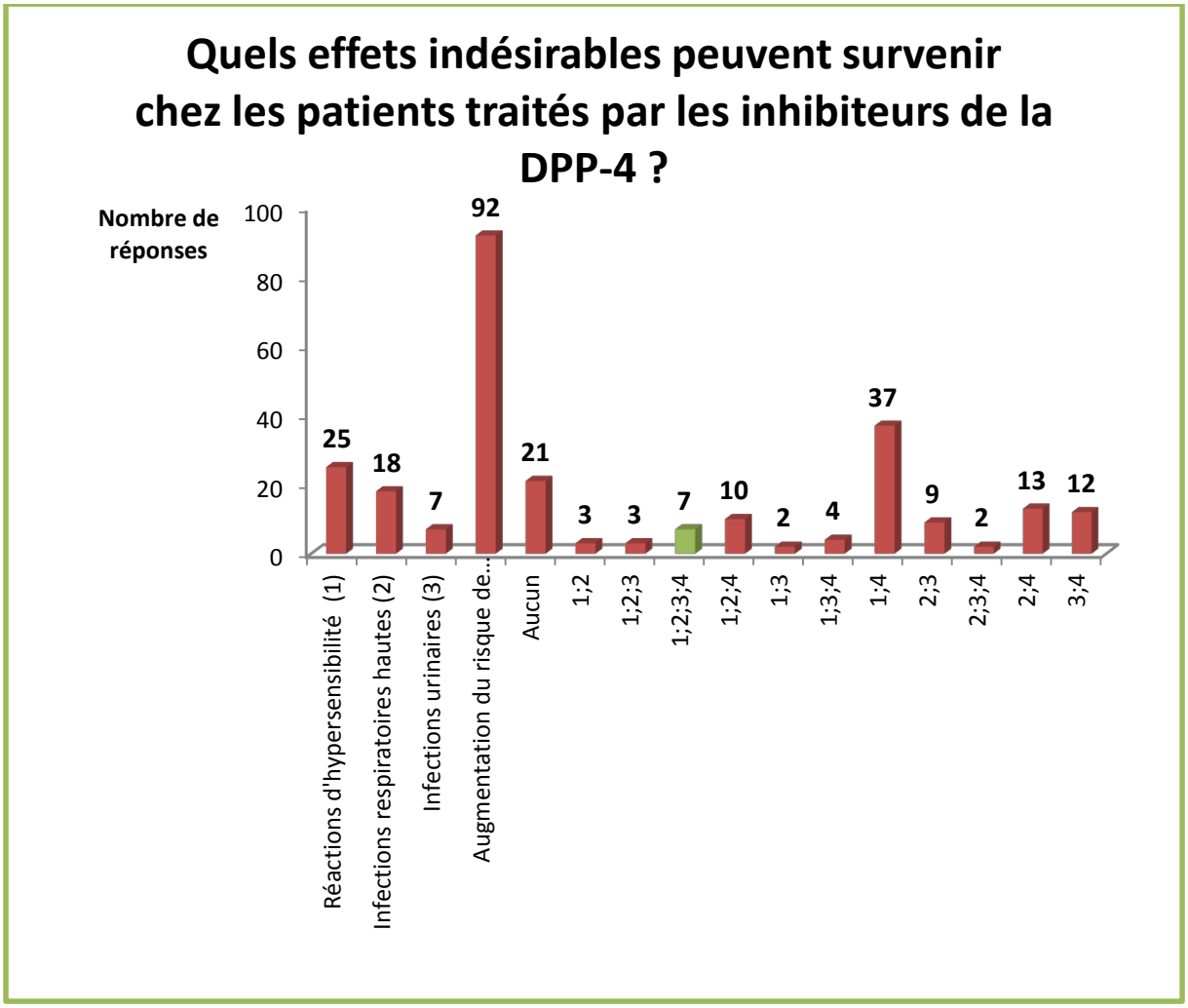


Figure 39 : Répartition des réponses concernant les effets indésirables et les gliptines

Dans l'histogramme ci-dessus, la réponse exacte est représentée par la barre de couleur verte.

<u>265 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Cet histogramme répertorie les quatre réponses proposées pour cette question, mais également les différentes associations possibles.

Pour cette question, il fallait cocher tous les effets indésirables proposés.

Seulement sept personnes sur la totalité des questionnaires exploités ont correctement répondu. Ces bonnes réponses sont apportées exclusivement par les pharmaciens.

La réponse « une augmentation du risque de pancréatite » est présente en majorité. Cette observation s'explique par le fait que cet effet indésirable est fréquemment retrouvé dans la littérature.

Les officinaux doivent connaître ces signes car, il est indispensable d'informer le patient diabétique sur l'apparition d'éventuels effets indésirables.

18) Conseils de délivrance des analogues du GLP-1

67 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Dans l'enquête, il était important de rédiger une question ouverte. Ce type de question permet la libre expression des personnes interrogées. Elle est moins limitative, mais les réponses sont plus complexes à analyser.
Pour l'exploitation des données, j'ai retenu les réponses citées par **plus de cinq pour cent** des personnes interrogées.
Voici les réponses obtenues regroupées par items :
- Conditions de conservation : respect de la chaîne du froid ;
- Modalités d'injection : connaissance des sites d'injections, alternance des sites d'injection, moment de l'injection par rapport aux repas ;
- Élimination des déchets (DASRI) ;
- Effets indésirables des analogues du GLP-1 ;
- Règles hygiéno-diététiques ;
- Pas de conseils à apporter.

Ces conseils sont les plus fréquemment retrouvés, associés à la délivrance de ces nouveaux antidiabétiques injectables. Ce sont les plus représentatifs.

La réponse retrouvée en majorité est « les modalités d'injection ».
À cette question, seulement cinq personnes ont répondu « aucun », soit une minorité. Parmi ces personnes, nous comptons quatre pharmaciens. Ce résultat peut être interprété de deux façons. Soit le professionnel de santé ne connaît aucun conseil sur cette classe pharmacologique et dans ce cas il est indispensable qu'il prenne l'initiative de se former. Soit le patient connaît très bien son traitement et « aucun » conseil n'est apporté par le pharmacien lors du renouvellement de la prescription médicale. Bien qu'il s'agisse d'une délivrance dans le cas d'un renouvellement, il est très souhaitable d'accompagner chaque dispensation pharmaceutique par des conseils.

Par ailleurs, si nous comparons le nombre de pharmaciens apportant des conseils au nombre de préparateurs, le résultat est très surprenant. En effet, pour les pharmaciens nous comptabilisons 64 questionnaires exploitables contre trois pour les préparateurs. Ce constat souligne le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans les conseils associés à la délivrance.
Un préparateur en pharmacie a répondu ne pas connaître les conseils à donner.

Si nous nous intéressons maintenant aux réponses apportées en fonction de la localisation des officines, nous observons également une différence notable pour les conseils apportés aux patients diabétiques.
Pour les officines situées dans un centre commercial, le nombre de questionnaires exploitables est trop faible pour l'analyse des données.
Cependant, l'exploitation des résultats est possible pour les pharmacies urbaines et rurales.

Les **conseils sur les modalités d'injection** sont retrouvés en **majorité (69%)** dans les officines en milieu urbain. En revanche, dans les officines en milieu rural, les membres de l'équipe ont répondu « **les conditions de conservation** » pour la plupart d'entre eux, soit **48%**.

19) Association des médicaments à effet « incrétine » avec un sulfamide hypoglycémiant

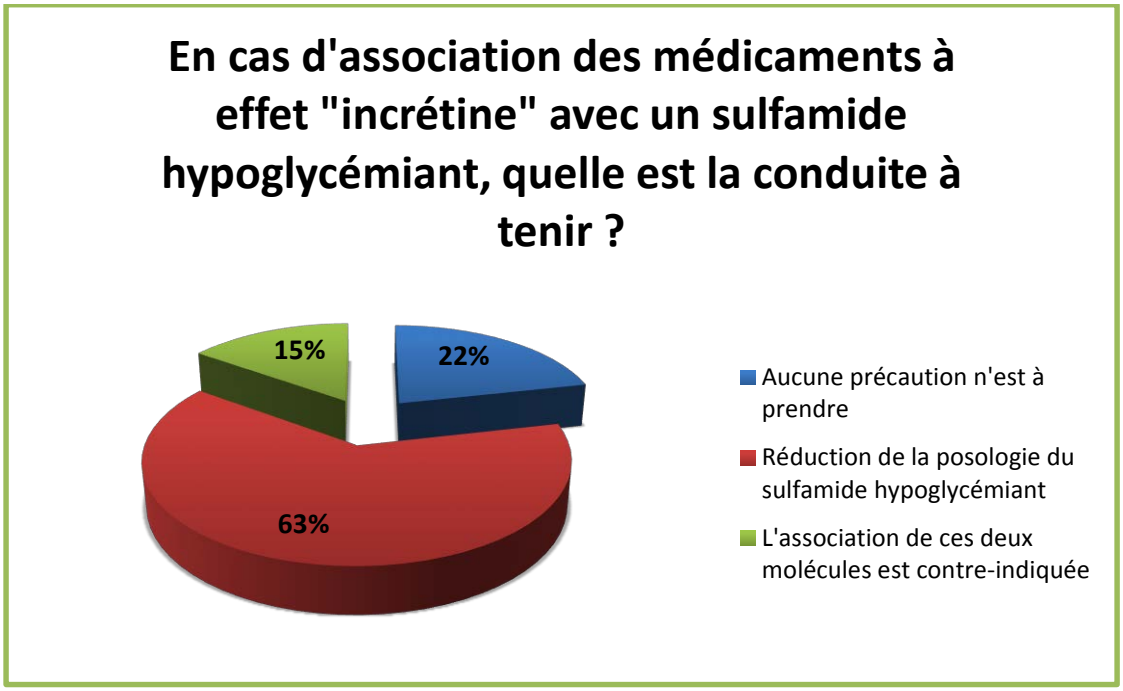


Figure 40 : Répartition des réponses concernant la conduite à tenir en cas d'association des nouveaux antidiabétiques avec un sulfamide hypoglycémiant

265 questionnaires exploités

Analyse des résultats et discussion

Parmi les personnes ayant répondu à cette question, **63% ont connaissance de la réduction de la posologie** lorsqu'on associe les nouveaux antidiabétiques avec un sulfamide hypoglycémiant.
Un cinquième des personnes interrogées pensent qu'il n'y a aucune précaution à prendre et 15% pensent que l'association de ces deux classes est contre-indiquée.

Si nous nous intéressons aux pharmaciens : 207 ont répondu à cette question et 135 connaissent la conduite à tenir si on associe ces deux classes pharmacologiques soit un taux de réponses exactes s'élevant à 65%.
La prescription concomitante d'un sulfamide hypoglycémiant avec un médicament à effet « incrétine » doit attirer l'attention du dispensateur. En effet, il doit s'assurer de la baisse de posologie du sulfamide hypoglycémiant afin d'éviter la survenue d'hypoglycémie.

20) Molécule commune dans les associations fixes des nouveaux antidiabétiques oraux

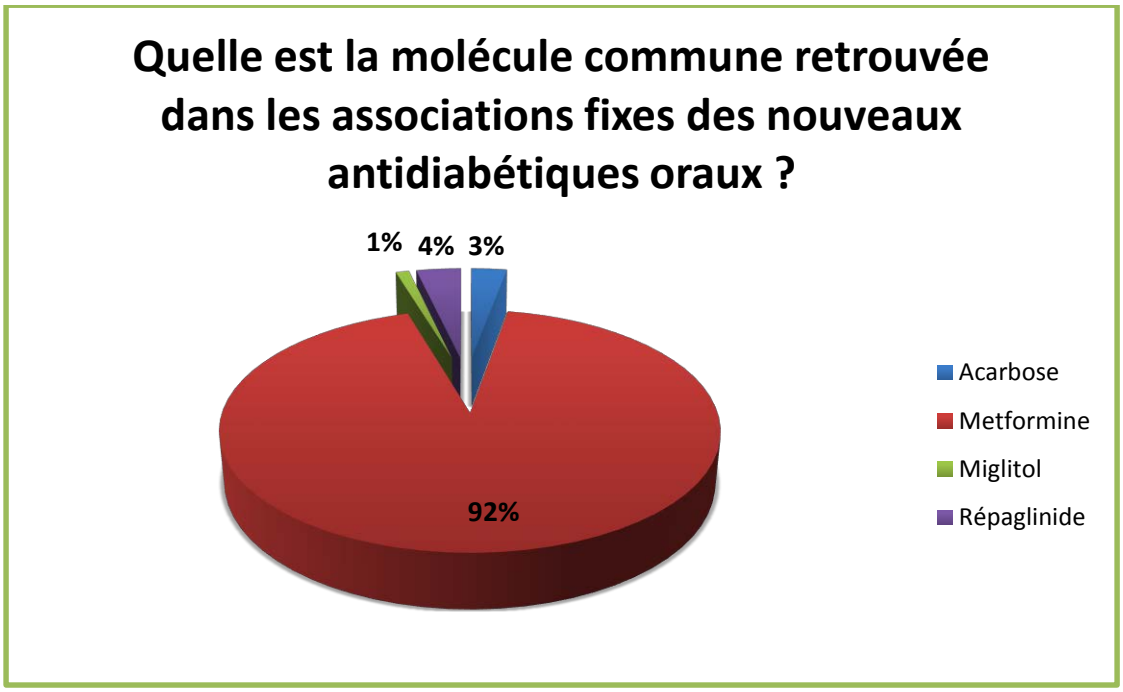


Figure 41 : Répartition des réponses concernant la molécule commune retrouvée dans les associations fixes des nouveaux antidiabétiques oraux

<u>281 questionnaires exploités</u>

Analyse des résultats et discussion

Pour cette ultime question de l'enquête, un pourcentage élevé de bonnes réponses a été observé : **92%** des membres de l'équipe officinale **ont coché « la metformine »**.

Le contrôle de la glycémie nécessite parfois l'association de deux antidiabétiques appartenant à des familles différentes. Il existe des associations fixes d'antidiabétiques qui permettent la prise d'un seul comprimé.

Cette question nous montre que ces associations sont largement connues par l'équipe officinale. Leur prescription permet d'établir un plan de prise simplifié pour le patient diabétique de type 2 et ainsi d'optimiser l'observance thérapeutique.

Le dénominateur commun à ces associations est la metformine. Il est capital, pour l'équipe officinale, de connaître cette molécule en co-administration avec les inhibiteurs de la DPP-4, afin de pouvoir identifier un éventuel surdosage de la metformine.

Les limites du questionnaire

La principale limite de ce questionnaire est le temps consacré à y répondre. En effet, le questionnaire est assez long et peut aboutir à des biais dans son exécution. D'une part, cela peut s'expliquer par une lassitude des membres de l'officine à répondre à des questions parfois complexes. Et par conséquent, provoquer un biais de réponses en répondant au hasard aux questions posées. Ce biais est amplifié ici, car le questionnaire comporte ici dix-neuf questions fermées sur les vingt posées au total.

D'autre part, le biais de réponses est renforcé par l'environnement dans lequel les individus ont répondu au questionnaire. Effectivement, le questionnaire était accessible par l'interface du logiciel LGPI ce qui impose d'avoir des ordinateurs pour pouvoir y répondre. Dans les officines, nous savons qu'ils sont principalement situés dans la zone de dispensation.

Sachant que cet espace est fait d'un seul tenant, un manque de concentration induit par le bruit, les autres membres de l'équipe, ou même des patients présents au même moment dans l'officine peuvent également induire un biais de réponses.

III. Discussion

Je n'ai trouvé aucune autre étude publiée concernant l'évaluation des connaissances des nouveaux antidiabétiques au sein de l'équipe officinale. Je n'ai donc pas pu comparer cette enquête avec d'autres résultats auparavant.

Sur les 8 800 pharmacies interrogées, seulement 310 pharmacies ont répondu à cette enquête. Ainsi, nous pouvons observé un réel **manque de motivation** de la part de l'équipe officinale pour évaluer leurs connaissances.

Par ailleurs, il ressort de cette enquête que les **connaissances** de l'équipe officinale restent très **inégales face aux deux spécialités injectables**.

Au vu de ce que nous avons développé dans ce travail, beaucoup de pharmaciens ne sont pas formés sur ces nouvelles thérapeutiques, disponibles sur le marché depuis 2006 pour les plus anciens et 2009 pour les plus récents.
Mais, pourquoi ces antidiabétiques ne sont-ils pas suffisamment connus par les officinaux ? :

- Est-ce parce qu'il s'agit de nouveaux antidiabétiques ?
- Est-ce parce qu'ils ne sont pas assez prescrits ?

Ces observations montrent que **l'équipe officinale peut améliorer ses connaissances** sur ces nouveaux antidiabétiques.

Parmi les conseils associés à la délivrance des analogues du GLP-1 (Byetta® et Victoza®), nous notons une nette différence entre les pharmaciens et les préparateurs. Cette enquête met en évidence une faible proportion de préparateurs qui apportent des conseils par rapport aux pharmaciens.
Nous pouvons émettre des hypothèses quant à cette inégalité :

- Existe-t-il un manque de transmission de l'information au sein de l'officine entre les pharmaciens et les préparateurs ?
- Existe-t-il une différence notable entre ces deux membres de l'équipe sur la formation initiale ?

IV. Synthèse

De cette enquête, nous pouvons retenir plusieurs points essentiels:

- Il existe une proportion non négligeable de pharmaciens qui connaissent les recommandations de la HAS et ignorent la place de ces nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge du diabète de type 2.

- Le lien entre la classe pharmacologique et les spécialités n'est pas clairement établi pour les deux membres de l'équipe officinale.

- La contre-indication des médicaments à effet « incrétine » pendant la grossesse ou l'allaitement est connue par les officinaux.

- Un membre de l'officine sur deux ne connaît pas le moment favorable pour l'administration des inhibiteurs de la DPP-4 par rapport aux repas.

- La fréquence d'administration de Victoza® est connue par les officinaux, à l'inverse du Byetta®. Ce phénomène pourrait s'expliquer par des prescriptions inégales entre ces deux spécialités. Ainsi, cette différence amènerait les officinaux à vérifier la fréquence d'administration du Victoza®.

- Les associations fixes d'antidiabétiques sont largement connues par les pharmaciens et les préparateurs.

- **La localisation des officines n'a globalement aucune influence** sur les savoirs de l'équipe officinale.

- Les acquis sur ces nouveaux antidiabétiques sont **différents entre les préparateurs et les pharmaciens**. L'absence de transmission des informations de la part des pharmaciens au reste de son équipe pourrait être un des facteurs de causalité.

Conclusion

Le questionnaire réalisé avait pour objectif l'évaluation des connaissances, au sein des officines, des nouvelles thérapeutiques disponibles dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette enquête nous a permis d'établir un « état des lieux ». Elle a montré des connaissances hétérogènes sur ces nouvelles classes pharmacologiques.

Étant donné les lacunes de l'équipe officinale face au savoir de ces nouveaux antidiabétiques, il existe des axes d'améliorations.

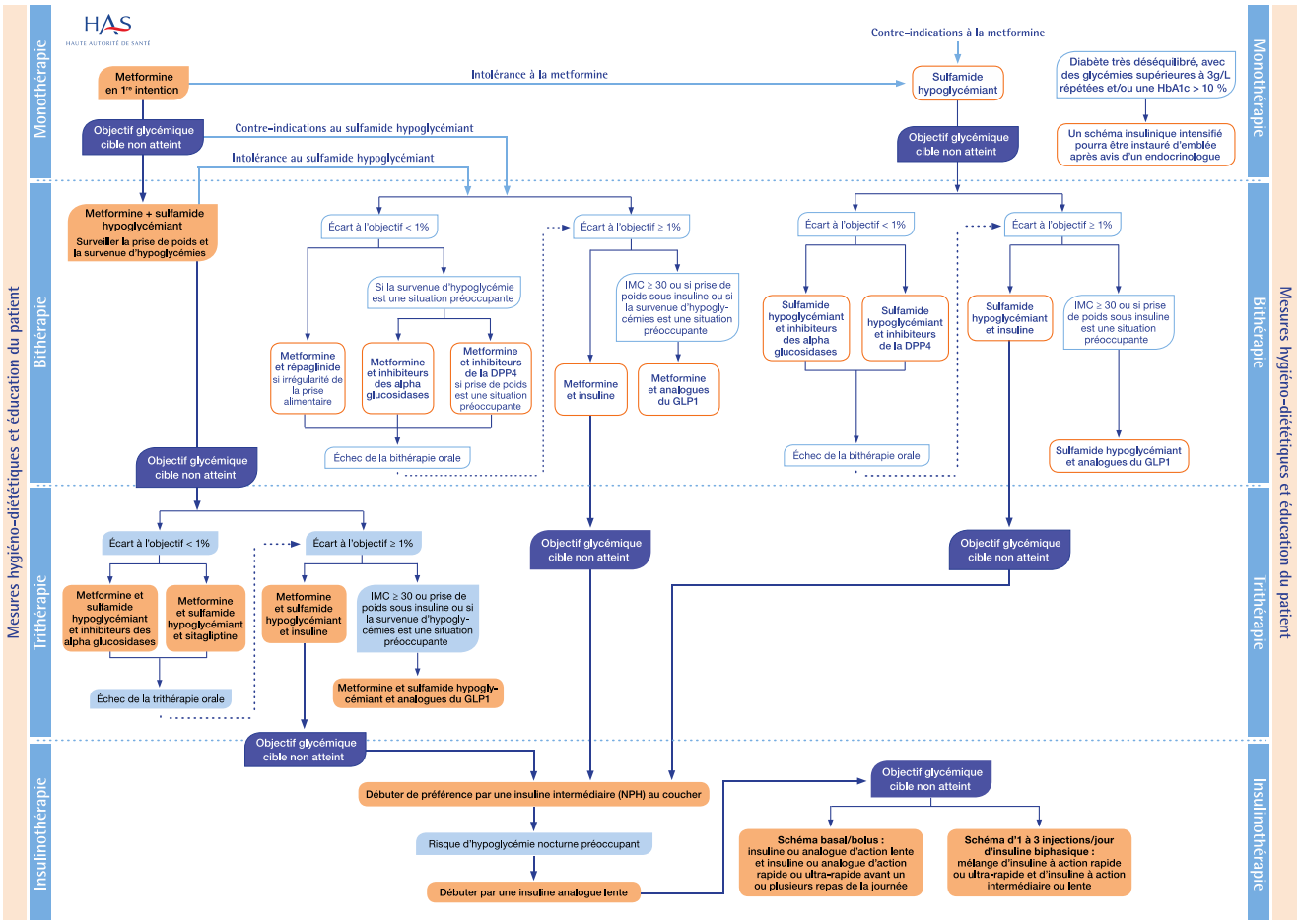
Le Développement Professionnel Continu (DPC) est l'outil indispensable pour la mise à niveau des compétences pharmaceutiques. Il a été mis en place avec la loi HPST du 21 juillet 2009. Il s'agit d'un dispositif obligatoire pour l'exercice officinal. Il concerne les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie (sous le contrôle du pharmacien titulaire) et les autres professionnels de santé. Il a pour objectifs *«l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé ».* (Art. L. 4133-1 de la Loi HPST)
A compter du 1er janvier 2016, et sous réserve de l'absence de modification de la part du Sénat, le professionnel de santé devra s'engager dans une démarche de DPC sur une période de trois ans, et non plus annuellement.

Dans la continuité des entretiens pharmaceutiques des patients sous anticoagulants oraux par anti-vitamine K, la prise en charge des patients diabétiques et asthmatiques représente les prochaines missions des pharmaciens. Afin d'accompagner de manière optimale le patient, les acquis des officinaux, sur cette nouvelle alternative dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, doivent être actualisés.

Le monde de la pharmacie étant en perpétuel remaniement, il est alors indispensable que le pharmacien actualise et perfectionne ses connaissances régulièrement.

ANNEXES

Annexe 1 : Arbre décisionnel sur la prise en charge du diabète de type 2 selon les recommandations de la HAS



(Source : HAS)

Annexe 2 : Mail envoyé au directeur marketing de la société Pharmagest Interactive

Bonjour Monsieur,

Suite à un appel téléphonique ce jour, on m'a conseillé de vous contacter par mail.
Je viens de terminer mes études de pharmacie et je suis en cours de rédaction de ma thèse d'exercice.
Je souhaiterais diffuser un questionnaire via LGPI® pour que l'équipe officinale puisse y répondre.

Pouvez-vous me donner les procédures à suivre pour pouvoir diffuser le questionnaire sur la page d'accueil de LGPI® ?

En vous remerciant par avance,

Veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Mlle Charlotte MUNTZ

Annexe 3 : Les objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 %[1]
	DT2 : • avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) • ou avec des complications macrovasculaires évoluées • ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : • infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque • atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) • atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) • artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique • accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A[2] et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

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

Annexe 4 : Réponses attendues au questionnaire destiné à l'équipe officinale

QUESTION 1 : Avez-vous connaissance des recommandations de bonne pratique de janvier 2013 (HAS) : "Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2" ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

QUESTION 2 : Selon les recommandations de l'HAS (janvier 2013), ces nouvelles classes pharmacologiques sont prescrites :
(plusieurs réponses sont possibles)

- ☐ En 1ère intention
- ☐ En monothérapie
- ☐ En bithérapie
- ☐ En trithérapie

QUESTION 3 : Parmi la liste ci-dessous, cochez les médicaments qui entrent dans la classe des nouveaux antidiabétiques :
(plusieurs réponses sont possibles)

- ☐ Byetta® (exénatide)
- ☐ Diamicron® (gliclazide)
- ☐ Galvus® (vildagliptine)
- ☐ Glucophage® (metformine)
- ☐ Januvia® (sitagliptine)
- ☐ Novonorm® (répaglinide)
- ☐ Onglyza® (saxagliptine)
- ☐ Stagid® (metformine)
- ☐ Victoza® (liraglutide)
- ☐ Xelevia® (sitagliptine)

QUESTION 4 : Quelle classe thérapeutique est recommandée chez un patient diabétique de type 2 présentant un IMC ≥ 30 ou si une prise de poids et/ou la survenue d'hypoglycémie sont des situations préoccupantes ?
(seulement lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint lors d'une bithérapie et en association aux autres antidiabétiques oraux) :

- ☐ Les sulfamides hypoglycémiants
- ☐ Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines
- ☐ Les analogues du GLP-1 ou incrétinomimétiques

VRAI OU FAUX ?

QUESTION 5 : Les incrétines peuvent être utilisées au cours de la grossesse et de l'allaitement

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

QUESTION 6 : Une adaptation des doses en fonction de la glycémie est nécessaire pour Byetta® et Victoza®

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

QUESTION 7 : Ces nouveaux antidiabétiques oraux ne provoquent pas d'hypoglycémie par eux-mêmes

- ☐ Vrai
- ☐ Faux

CONCERNANT LES INHIBITEURS DES DPP-4 ou GLIPTINES :

QUESTION 8 : Quel est le mode d'administration des gliptines ?

- ☐ Avant les repas
- ☐ Au cours des repas
- ☐ Après les repas
- ☐ Indifférent par rapport aux repas

QUESTION 9 : Existe-t-il des interactions médicamenteuses avec les gliptines ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quelle(s) classe(s) thérapeutique(s) est(sont) concernée(s) ?

- ☐ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- ☐ Les macrolides
- ☐ Les bêta-bloquants

CONCERNANT LES ANALOGUES DU GLP-1: BYETTA® et VICTOZA®

QUESTION 10 : L'administration de Byetta® a lieu

- ☐ À n'importe quel moment dans l'heure précédant le petit déjeuner ou le dîner
- ☐ Au cours du repas
- ☐ Après un repas
- ☐ Ne sais pas

QUESTION 11 : La fréquence d'administration de Byetta®

- ☐ 1 injection/jour
- ☐ 2 injections/jour
- ☐ 1 injection avant chacun des trois principaux repas

QUESTION 12 : Que faire en cas d'oubli de Byetta® ?

- ☐ Le traitement sera continué par l'injection suivante
- ☐ Réaliser l'injection au moment où le patient se rend compte de l'oubli, peu importe le moment de la journée
- ☐ Réaliser deux injections la fois suivante
- ☐ Ne sais pas

QUESTION 13 : Byetta® se conserve

- ☐ Au congélateur
- ☐ Au réfrigérateur entre +2°C et +8°C avant utilisation puis 30 jours à température ambiante (<30°C)

- ☐ À température ambiante avant et après utilisation

QUESTION 14 : La fréquence d'administration de Victoza®

- ☐ 1 injection/jour
- ☐ 2 injections/jour
- ☐ 1 injection avant les trois principaux repas

QUESTION 15 : À quel moment de la journée l'administration de Victoza® doit avoir lieu ?

- ☐ Avant le repas
- ☐ Au cours du repas
- ☐ À n'importe quel moment de la journée

INCRÉTINES et EFFETS INDÉSIRABLES

QUESTION 16 : Quel principal effet indésirable est rapporté par les patients traités par les analogues du GLP-1 (Byetta®, Victoza®) ?

- ☐ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson)
- ☐ Des hypoglycémies
- ☐ L'effet antabuse en cas d'association avec l'alcool
- ☐ Des troubles digestifs (nausées, vomissements)
- ☐ Aucun

QUESTION 17 : Quels effets indésirables peuvent survenir chez les patients traités par les inhibiteurs de la DPP-4 (Januvia®, Xelevia®, Onglyza®,Galvus®) ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Des réactions d'hypersensibilité parfois sévères (choc anaphylactique, syndrome de Stevens-Johnson)
- ☐ Des infections respiratoires hautes
- ☐ Des infections urinaires
- ☐ Une augmentation du risque de pancréatite
- ☐ Aucun

QUESTION 18 : Quels conseils donnez-vous principalement lors de la délivrance de Byetta® ou Victoza® ?

- Modalités de conservation ;
- Conseils pour l'administration ;
- Règles hygiéno-diététiques ;
- Conseils en cas d'oubli ;
- Informer le patient sur d'éventuels effets indésirables ;
- Elimination des déchets à risque infectieux : DASRI ;

INCRÉTINES et AUTRES MÉDICAMENTS

QUESTION 19 : En cas d'association des incrétines avec un sulfamide hypoglycémiant, quelle est la conduite à tenir ?

- ☐ Aucune précaution n'est à prendre
- ☐ Réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant
- ☐ L'association de ces deux molécules est contre-indiquée

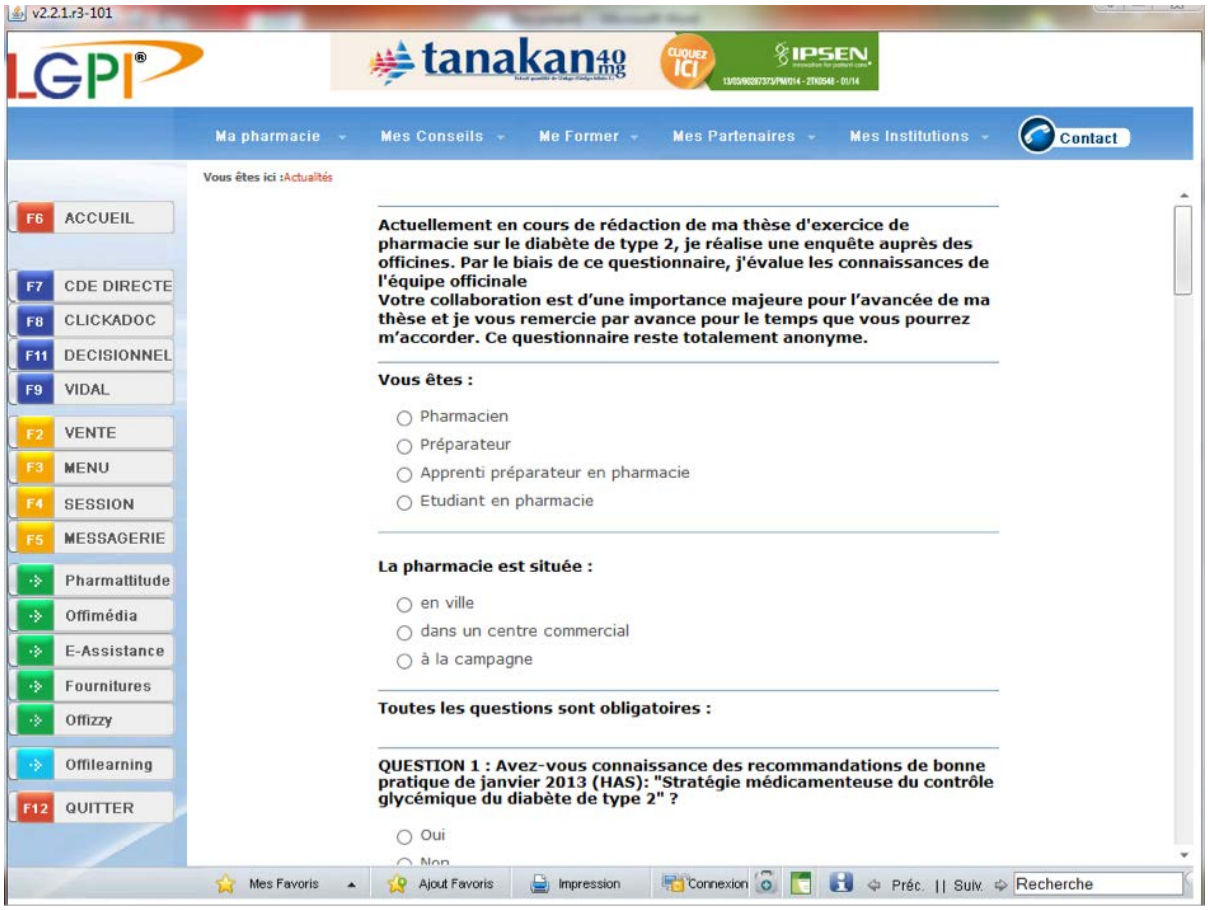
QUESTION 20 : Il existe des associations fixes d'antidiabétiques oraux comme Eucréas®, Janumet®, Komboglyze®, etc. Quelle est la molécule commune retrouvée dans chacune de ces associations ?

- ☐ Acarbose
- ☐ Metformine
- ☐ Miglitol
- ☐ Répaglinide

Annexe 5 : Accès au questionnaire sur la page d'accueil de LGPI® lors de sa mise en ligne sur le portail

(Source : LGPI®)

Annexe 6 : Aperçu d'une partie du questionnaire lors de la mise en ligne sur LGPI®



(Source : LGPI®)

Bibliographie

AHREN B. 2005. « Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) – a novel approach to treat type 2 diabetes ». *Curr Enzyme Inhib*, nº 1: 65‑73.

AIDE AUX JEUNES DIABÉTIQUES. « Le diabète de type MODY ». *Aide aux jeunes Diabétiques*.
Disponible sur : http://ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-type-mody/. (Page consultée le 10/08/2014)

BOROT S., KLEINCLAUSS C. et PENFORNIS A. 2007. « Coma hyperosmolaire ». *EMC - Endocrinologie - Nutrition* 4 (1): 1‑8.

CAREL J-C. 2003. « Autoanticorps du diabète de type 1 ». *EM-Consulte*.
Disponible sur : http://www.em-consulte.com/article/61244/autoanticorps-du-diabète-de-type-1-autoanti. (Page consultée le 22/07/2014)

CHENG A Y.Y. et FANTUS, I G. 2005. « Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus ». *Canadian Medical Association Journal* 172 (2): 213‑26.

COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS/SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE DIABÉTOLOGIE. 2010. « Recommandations pour la pratique: le diabète gestationnel. », Journal de Gynécologie obstétrique 2010 édition, sect. 338-342.

D'IVERNOIS J-F. 2012. *Pratique de l'éducation thérapeutique du patient dans le diabète.* Paris.

DRUCKER D J. et NAUCK M A. 2006. « The Incretin System : Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes ». *Lancet* 368 (9548): 1696‑1705.

FAGOT-CAMPAGNA A., WEILL A. et PAUMIER A. 2010. « Que retenir du bilan d'ENTRED 2007-2010 ? ». *EM-Consulte*.
Disponible sur : http://www.em-consulte.com/article/246922/figures/que-retenir-du-bilan-dentred-2007h2010q. (Page consultée le 12/09/2014)

FAWCETT D W., et JENSH R P. 2002. *Histologie l'essentiel*. Maloine. Sciences fondamentales. Paris.

FÉDÉRATION INTERNATIONALE DU DIABÈTE. 2013. *Atlas du diabète de la FID*. Sixième édition.
Disponible sur : www.idf.org/diabetesatlas. (Page consultée le 11/09/2014)

FONSECA V., SCHWEIZER A., ALBRECHT D. et BARON M-A. 2007. « Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes » 50: 1148.

GLACET-BERNARD A. 2006. « Complications du diabète de type 2. Rétinopathie ». *La revue du Praticien-Médecine générale*, nº 752/753 (décembre): 1381‑85.

GRIMALDI A. 2009. *Traité de diabétologie*. 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion.

GUH DP., ZHANG W. et BANSBACK N. 2009. « The incidence of comorbidities related to

obesity and overweight : a systematic review and meta-analysis ». *BMC Public Health 2009*, 9:88.

HALIMI S. 2008. « DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom ? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients ? ». *Diabetes & Metabolism*, Incretins: a new approach, 34, Supplement 2 (février): S91‑ 95.

HALIMI S., DEBATY I. et GUEDEL D. 2009. « New treatments of type 2 diabetes : which therapeutic strategies for the future ? ». *Sang Thrombose Vaisseaux* 21 (8): 397‑ 407.

HARTEMANN A. et GRIMALDI A. 2013. *Guide pratique du diabète*. 5ème édition. Elsevier Masson.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. 2001a. « Commission de la transparence ». HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010796.pdf. (Page consultée le 11/10/2014)

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. 2001b. « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».
Disponible sur :http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201302/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf.
(Page consultée le 25/09/2014)

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE. 2013. « Diabètes : des thérapies d'avenir », nº 12 (janvier). Disponible sur : http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/diabetes-des-therapies-d-avenir.
(Page consultée le 17/02/2015)

MADSBAD S., KRARUP T., DEACON C F. et HOLST J J. 2008. « Glucagon-like Peptide Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the Treatment of Diabetes: A Review of Clinical Trials ». *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 11 (4): 491‑ 99.

MAJUMDAR S K. et INZUCCHI S E. 2013. « Investigational Anti-Hyperglycemic Agents: The Future of Type 2 Diabetes Therapy ? ». *Endocrine* 44 (1): 47‑ 58.

MASSIN P., GAUDRIC A. et DUPAS B. 2014. *Pathologie vasculaire du fond d'œil / Rétinopathie diabétique*. Vol. 3. Lavoisier.

MC CANCE D R. 2011. « Pregnancy and diabetes ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Endocrine Disorders in Pregnancy, 25 (6): 945‑ 58.

MEIER J J. 2009. « The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Incretins, 23 (4): 433‑ 41.

MEIER J J. et NAUCK M A. 2005. « Glucagon-like Peptide 1(GLP-1) in Biology and Pathology ». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 21 (2): 91‑ 117.

MEILLET L., COMBES J., et PENFORNIS A.. 2013. « Prise en charge du diabète de type 2 : l'éducation thérapeutique ». *La Presse Médicale*, Prise en charge du diabète de type 2, 42 (5): 880‑ 85.

MESSING B. et BILLAUX M S. 1999. *Insulinorésistance*. Arnette.

MONNIER L. 2014. *Diabétologie*. 2ème édition. Elsevier Masson.

MONNIER L. et COLETTE C. 2014. *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. De la théorie à la pratique*. Elsevier Masson.

NAUCK M. et SMITH U. 2009. « Incretin-based therapy: how do incretin mimetics and DPP-4 inhibitors fit into treatment algorithms for type 2 diabetic patients? ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Incretins, 23 (4): 513‑23.

« ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ »
Disponible sur : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/.
(Page consultée le 08/10/14)

PERLEMUTER G. 2002. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition*. De Boeck Secundair.

PRESCRIRE. 2014. « Infection d'une plaie du pied chez un patient diabétique ». *La revue Prescrire*, nº 371 (septembre): 641‑720.

SCHEEN A J. 2002. « Prévention du diabète de type 2 chez le sujet obèse : premiers résultats avec l'orlistat dans l'étude XENDOS », 617‑21.

SIMON L. 2014. « Le diabète autrement. Les situations à risque ». *Le Pharmacien de France*, 2.

SLAMA G. 2000. *Prise en charge du diabétique non insulinodépendant*. John Libbey Eurotext. Paris.

THORNBERRY N A. et GALLWITZ B. 2009. « Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Incretins, 23 (4): 479‑86.

« VIDAL ». 2014.

YAZIGI A. 2008. « Incrétines et incrétinomimétiques ». *Annales d'Endocrinologie* 69 (1): 93‑95.

YOON N M., CAVAGHAN M K., BRUNELLE R L., et ROACH P. 2009. « Exenatide added to insulin therapy : a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting ». *Clin Ther* 31: 1511‑23.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 juin 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Charlotte MUNTZ

Sujet : Diabète de type 2 et médicaments à effet « incrétine » : Evaluation des connaissances de ces nouveaux antidiabétiques au sein de l'équipe officinale.

Jury :

Président : Mme Brigitte LEINHINGER-MULLER, Professeur des Universités
Directeur : M. Gabriel TROCKLE, Maître de conférences
Juges : Mme Laura MAYER, Assistante spécialiste diabétologie
Mme Mélanie BADIA, Docteur en pharmacie

Vu,

Nancy, le 11 Mai 2015

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Mme LEININGER-MULLER M. TROCKLE

Vu et approuvé,

Nancy, le 19.05.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 2 JUIN 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6705

N° d'identification :

TITRE

DIABÈTE DE TYPE 2 ET MÉDICAMENTS À EFFET « INCRÉTINE » : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DE CES NOUVEAUX ANTIDIABÉTIQUES AU SEIN DE L'ÉQUIPE OFFICINALE

Thèse soutenue le 12 juin 2015

Par Charlotte MUNTZ

RÉSUMÉ :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en plein essor. L'arrivée sur le marché de nouveaux antidiabétiques est une alternative thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette innovation thérapeutique implique directement l'équipe officinale. En effet, les acquis des officinaux sur ces nouvelles classes pharmacologiques sont indispensables dans l'accompagnement du patient diabétique.

C'est dans ce contexte, que j'ai choisi d'orienter mon travail sur l'évaluation des connaissances de ces nouveaux médicaments au sein de l'officine. Pour ce faire, une enquête a été réalisée dans les pharmacies sur l'ensemble du territoire.

MOTS CLÉS :

Diabète de type 2, thérapeutique, connaissances, officines, incrétines

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M TROCKLE Gabriel	**Laboratoire de Pharmacologie**	**Expérimentale**	☒
		Bibliographique	☒
		Thème	☐

Thèmes :

1 – Sciences fondamentales — **2 – Hygiène/Environnement**

3 – Médicament — **4 – Alimentation – Nutrition**

5 – Biologie — **6 – Pratique professionnelle**