



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 09 janvier 2015

par

M. TAFAZZOLI Mickael

Né le 19/12/1988

à Nice

**PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 :
EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES
AU CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR
ET PROPOSITION DE GUIDES DE BON USAGE**

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur

Mme. GOUBIER-VIAL Corinne, Docteur en Pharmacie

Mme BOULAHIA Yasmina, Gériatre

Mme. BULLY Chantal, Endocrinologue

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOSNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMESNIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Monsieur Benoit BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

A Madame le Professeur GONDABLE Joëlle, Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse,

Pour votre enseignement de qualité que j'ai pu apprécier lors de mes études,

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Madame GOUBDER-DJAL Corinne, Directeur de thèse

Pour m'avoir accueilli au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour m'avoir activement aidé à la création de ce projet,

Pour votre disponibilité et votre aide,

Avec ma profonde gratitude et mes très sincères remerciements.

A Madame BOULAHDA Ijasmina, Membre du jury

Pour m'avoir accueilli dans votre service médical,

Pour votre expertise Gériatrique,

Pour votre disponibilité et vos conseils,

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde reconnaissance.

A Madame BULLLA Chantal, Membre du jury

Pour votre disponibilité,

Pour l'intérêt que vous avez manifesté à ce travail,

Je vous en remercie.

A ma famille : Mon Frère et mes parents

Pour m’ avoir montré la voie à suivre dans mes études et m’ avoir aidé à concrétiser ce projet.

A Mme Wesolowski, chef de service à la pharmacie au Centre Hospitalier Gériatrique des Monts d’Or

Pour m’ avoir accueilli dans le service de pharmacie.

A Mme Lepine, Pharmacienne au Centre Hospitalier Gériatrique des Monts d’Or

Pour ses conseils.

A tout le personnel de la pharmacie du CHG des Mont d’Or

Pour tous ces bons moments passés.

A Toufik Khayi

Pour ses conseils tout au long de ces dernières années.

Pour ta confiance.

A Yannis Badri

Pour ses conseils et sa précieuse aide dans ma 4^e année de pharmacie.

Pour ta confiance.

A Arnaud Mathiot

Pour toutes ces soirées et bon moment de détente passés.

A Sarah Demni

Pour son aide.

A Emilie Chriv et Marie Catherine Turus

Mes binômes de TP qui furent de bons conseils.

A Jordan Messida

Pour simplement m’ accorder sa confiance.

A Riadh Rahab

Pour m’ avoir énormément aidé en première année et pour sa confiance.

A Sofia Ohnan

Pour avoir fondé le groupe “Zulus” et l’organisation de nos rencontres entre amis.

A Abdel Faouzi

Pour tous ces délires passés.

Aux Zulus : Walid, Wallace, Otman, Rabéa, Nihad

Pour ces soirées restos.

A l’équipe de bodybuilders et de pharma : Tijani, Mehdi, Karim, Turgay, Hicham.

Pour toutes ces blagues.

A Selma et Badrechou

Pour leur aide à la BU.

A Romain et Maxime

Pour leurs conseils et leur amitié.

Aux frères Ramezani Dana

Pour leur amitié.

A Zahra Azimi

Pour sa présence et son aide précieuse à Toulouse.

Pour les bonnes choses qu’elle m’a apportées.

A tous mes amis présents ou invités à cette thèse.

A Sergueï Brin et Larry Page

Pour avoir fondé Google® et avoir ainsi grandement participé à ma réussite scolaire.

A Jimmy Donal Wales

Pour avoir fondé Wikipedia et avoir ainsi grandement participé à ma réussite scolaire.

Sommaire

Remerciements	7
Sommaire	10
Table des abréviations.....	16
Table des figures.....	18
Table des tableaux.....	20
INTRODUCTION	21
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	22
I Diabète de type 2	23
1 Définition.....	23
2 Données épidémiologiques.....	24
3 Facteurs de risques du diabète de type 2	26
3.1 Les facteurs de risques du DT2 selon la HAS.....	26
3.2 Les facteurs de risques du DT2 selon l'assurance maladie	27
4 Physiopathologie	28
5 Complications.....	32
5.1 Genèse des complications.....	32
5.2 Complications microangiopathiques :.....	32
5.2.1 Complications oculaires.....	32
5.2.1.1 La rétinopathie	32
5.2.1.2 La cataracte	33
5.2.1.3 Autres troubles oculaires	33
5.2.2 La neuropathie périphérique.....	33
5.2.3 La néphropathie	34
5.3 Complications macroangiopathiques :.....	36
5.3.1 L'Accident Vasculaire Cérébral	36
5.3.2 Cardiopathies : coronaropathies et cardiomyopathies (IDM).....	37
5.3.3 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs pouvant aboutir à l'amputation du pied diabétique.....	37
5.4 Autres complications.....	37
6 Dépistage et diagnostic	38
7 Particularités de la personne âgée	41
7.1 Définition du sujet âgé	41

7.1.1	Le vieillissement	41
7.1.2	La polyopathie	42
7.1.3	La polymédication	43
7.2	Iatrogénie du sujet âgé.....	43
7.3	Sujet âgé et Antidiabétiques	44
II	Prise en charge	45
1	Mesures hygiéno-diététiques.....	45
2	Les traitements insuliniques.....	46
2.1	Généralités sur les insulines	46
2.2	Principes du traitement insulinique	47
2.3	Structure de l'insuline humaine	48
2.3.1	Structure primaire	48
2.3.2	Structure secondaire	48
2.3.3	Structure tertiaire.....	49
2.3.4	Structure quaternaire.....	49
2.4	Insulines commercialisées en France	51
2.4.1	Analogues d'insulines lentes	51
2.4.2	Insulines intermédiaire.....	52
2.4.3	Insulines rapides.....	53
2.4.4	Analogues d'insulines ultra-rapides	54
2.4.5	Mélanges d'insulines	55
2.5	Insulines non commercialisées en France.....	56
2.5.1	Insulines et formes d'insulines n'étant plus commercialisées en France	56
2.5.2	Insulines prochainement commercialisées ou en cours de développement.....	57
2.5.2.1	L'insuline glargine : Toujeo®.....	57
2.5.2.2	L'insuline degludec : Tresiba®	58
2.5.2.3	L'insuline Peglispro	59
2.5.2.4	Une nouvelle insuline à inhaler : Afrezza®	60
3	Traitements non insuliniques	62
3.1	Médicaments non insuliniques commercialisés en France.....	62
3.1.1	Antidiabétiques Oraux (ADO).....	62
3.1.2	Antidiabétiques injectables sauf insulines	63
3.1.3	Associations d'ADO commercialisées.....	64

3.2	Traitements non commercialisés en France en 2014 sauf insulines.....	65
3.2.1	Médicaments n'étant plus commercialisés mais ayant une AMM européenne	65
3.2.2	Autres ADO en développement	66
3.2.3	Nouvelles classes de médicaments en essai clinique.....	68
3.2.4	Associations d'ADO non commercialisées en France mais ayant une AMM européenne	68
3.2.5	Autres médicaments non commercialisés en France.....	69
3.3	Autres médicaments	71
3.3.1	Médicaments ayant une autre utilisation thérapeutique en France mais également reconnu comme antidiabétique par la FDA	71
3.3.2	Améliorations pharmacologiques	72
4	Les grandes études cliniques dans le diabète	72
4.1	Description générale des grandes études.....	72
4.2	Résultats des grandes études.....	74
4.3	Conclusion sur ces études	74
5	Mise en œuvre du traitement	75
5.1	La surveillance glycémique.....	75
5.2	L'utilisation de l'insuline.....	78
5.3	La prise en charge par ADO	81
III	Les stratégies thérapeutiques recommandées dans le diabète de type 2.....	82
1	Les objectifs cibles.....	83
1.1	Patients diabétiques de type 2 (cas général) :	83
1.2	Patients âgés	84
1.3	Patients ayant un antécédent cardio-vasculaire connu	85
1.4	Patients avec une insuffisance rénale :	86
2	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2	86
2.1	Monothérapie.....	88
2.2	Bithérapie	89
2.2.1	Bithérapie suite à une monothérapie par metformine.....	89
2.2.2	Bithérapie suite à une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant.....	90
2.2.3	Bithérapie suite à une monothérapie par un autre antidiabétique.....	91
2.3	Trithérapie	91
2.4	Insulinothérapie	92
3	Patients de plus de 75 ans.....	92
4	Patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu	93

5	Patients ayant une insuffisance rénale chronique	94
6	Stratégie thérapeutique recommandée par la HAS	96
PARTIE ORIGINALE.....		97
1	Contexte de l'étude	98
2	Objectifs.....	98
3	Matériel et méthodes.....	99
3.1	Cadre de réalisation de l'étude	99
3.2	Méthodologie.....	100
3.2.1	Introduction : choix de la méthode.....	100
3.2.2	Choix du thème	101
3.2.3	Choix de la population.....	101
3.2.4	Choix des référentiels.....	102
3.2.5	Choix de la méthode pour l'évaluation de la fonction rénale.....	102
3.2.5.1	La formule CKD EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	103
3.2.5.2	La formule MDRD : Modification of Diet in Renal Disease.....	104
3.2.5.3	La formule de Cockcroft	106
3.3	Conception et réalisation des « outils » de l'audit.....	106
3.3.1	Construction de la grille d'audit (Annexe 1) et de son guide de remplissage (Annexe 2)	107
3.3.2	Construction de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions (Annexe 3) et de son guide de remplissage (Annexe 4)	107
3.4	Réalisation de l'audit.....	109
3.4.1	Recueil des données.....	109
3.4.2	Méthode d'analyse des données	110
4	Description et analyse des résultats.....	110
4.1	Description des populations incluses	110
4.1.1	Description globale de la population incluse	110
4.1.2	Description des traitements cardiovasculaires de la population incluse.....	111
4.1.3	Description des traitements antidiabétiques utilisés.....	112
4.1.3.1	Les stratégies antidiabétiques utilisées.....	112
4.1.3.2	Les traitements insuliniques.....	113
4.1.3.3	Les traitements non insuliniques	115
4.1.4	Description des patients sous ADO	115

4.2	Comparaison de notre échantillon à la population générale traitée pour un DT2	117
4.2.1	Comparaison des schémas thérapeutiques	117
4.2.2	Les traitements cardiovasculaires associés au diabète	119
4.3	Analyse de conformité des prescriptions évaluées	121
4.3.1	Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux indications des RCP ? (critères 1 à 6 de la grille d'audit)	121
4.3.2	Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux recommandations HAS ? (critères 6 à 9 de la grille d'audit)	123
4.3.2.1	Insulinothérapie	123
4.3.2.2	Association d'ADO	123
4.3.2.3	Conformité à l'HbA1c	124
4.3.3	Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément à la fonction rénale des patients (Recommandations HAS et RCP) ? (critères 10 à 12 de la grille d'audit)	128
4.4	Synthèse : Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux référentiels	131
5	Discussion, conclusion de l'audit	132
5.1	Les cibles d'HbA1c	132
5.2	L'utilisation de la metformine et du répaglinide	133
5.3	L'adaptation du traitement	135
5.4	Limites et intérêts de l'audit	135
6	Mesures d'amélioration	137
6.1	Mesures d'amélioration à visée des prescripteurs et pharmaciens	137
6.1.1	Fiche rappel sur les HbA1c cibles pour chaque type de patients	138
6.1.2	Fiche rappel sur les traitements possible en fonction de la clairance rénale	139
6.1.3	Fiche des traitements et des posologies disponibles	140
6.1.4	Guide de bon usage de la metformine	142
6.2	Mesures d'amélioration à visée des patients	143
7	Bilan et perspectives	144
7.1	Bilan	144
7.2	Perspectives	144
	CONCLUSIONS	146
	Bibliographie	148
	ANNEXE 1 : Grille d'audit	166
	ANNEXE 2 : Guide de remplissage de la grille d'audit	168

ANNEXE 3 : Fiche d'analyse des conformités de prescriptions	171
ANNEXE 4 : Guide de remplissage de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions	173
ANNEXE 5 : Evaluation des pratiques professionnelles : Prise en charge du diabète de type 2 en gériatrie	175

Table des abréviations

AA	Acide Aminé
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADO	Antidiabétique Oral
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
AES	Accident d'Exposition au Sang
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale du Médicament
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA2	Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine II
ASG	AutoSurveillance Glycémique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antivitamine K
C	Conforme
CHG	Centre Hospitalier Gériatrique
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CME	Conférence Médicale d'Etablissement
COMEDIMS	Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles
CVD	Maladie CardioVasculaire
DCCT/EDIC	Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions
DCI	Dénomination Commune Internationale
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPP4	Dipeptidyl peptidase-4
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DT2	Diabète de Type 2
EASD	Association Européenne pour l'Etude du Diabète
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA	European Medecine Agency
EMG	Electromyogramme
ENEIS-2	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins
Entred	Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
FDA	Food and Drug Administration
FDKP	Fumaryl diketopiperazine
GFR	Glomerular Filtration Rate
GLP1	Glucagon-like peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hypertention Artérielle

IAM	Interaction médicamenteuse
IDM	Infarctus du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
IPS	Index de Pression Systolique
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IV	Intra Veineuse
IVA	InterVentriculaire Antérieur
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL	Low Density Lipoprotein
MALA	Acidose Lactique à la Metformine
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MG	Médecine Gériatrique
NA	Non Applicable
NC	Non Conforme
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNP	Polyneuropathies
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROS	Reactive Oxygen Species
SC	Sous Cutané
SGLT2	Sodium/glucose cotransporteur 2
SLD	Soins de Longue Durée
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

Table des figures

Figure 1 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 en France.	25
Figure 2 : Les marqueurs génétiques connu ou étudiés du diabète de type 2.	28
Figure 3 : Schéma simplifié des hypothèses concernant les étiologies du diabète de type 2... ..	29
Figure 4 : Evolution de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2.....	30
Figure 5 : Symptômes et troubles liés directement au diabète.	31
Figure 6 : Dépistage et diagnostic du diabète de type 2.....	39
Figure 7 : Evolution des fonctions d'organe en fonction de l'âge.....	42
Figure 8 : Principe du schéma d'insulinothérapie basal-bolus.....	47
Figure 9 : Structure primaire de l'insuline	48
Figure 10 : Structure tertiaire de l'insuline.	49
Figure 11 : Structure quaternaire de l'insuline	50
Figure 12 : Concentrations plasmatique après injection d'analogue d'insuline lente en fonction des heures	51
Figure 13 : Concentrations plasmatique après injection d'insulines intermédiaires en fonction des heures	52
Figure 14 : Concentrations plasmatique après injection d'insuline rapide en fonction des heures	53
Figure 15 : Concentrations plasmatique après injection d'analogue d'insuline ultra-rapide en fonction des heures.....	54
Figure 16 : Concentrations plasmatique après injection de mélange d'insuline en fonction des heures	55
Figure 17 : Principe de libération de l'insuline degludec	58
Figure 18 : Schéma de l'insuline Lispro	59
Figure 19 : Systèmes d'inhalations d'Exubera® et d'Afrezza®.....	60
Figure 20 : Résumé des résultats des 4 grandes études pour une thérapie intensive.	74
Figure 21 : Recommandations sur l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2... ..	76
Figure 22 : Lentille de contact de suivi glycémique "Smart Lenses"	77
Figure 23 : Les sites d'injection sous cutané	78
Figure 24 : La rotation des points d'injection	79
Figure 25 : Angle d'injection recommandé lors de la réalisation du pli cutané	80
Figure 26 : Position de la main pour le pli cutané.....	81
Figure 27 : Description des populations incluses et non incluses dans l'étude	102
Figure 28 : Nombre de patients inclus et exclus	110
Figure 29 : Répartition en % des médicaments de l'hémostase et du système cardiovasculaire chez les patients ayant des antidiabétiques au sein du CHG du Mont d'Or	111
Figure 30 : Répartition des traitements du diabète au CHG du Mont d'Or.....	112
Figure 31 : Répartition des insulines utilisées au CHG du Mont d'Or.....	113
Figure 32 : Classification des insulines utilisées au CHG du Mont d'Or.....	113
Figure 33 : Schémas thérapeutiques pour les patients uniquement sous insuline	114

Figure 34 : Répartition des ADO utilisés au CHG du mont d'Or.....	115
Figure 35 : Fonction rénale des patients traités par un ADO au CHG du Mont d'Or	116
Figure 36 : Classification des patients avec ADO au CHG du Mont d'Or selon les recommandations HAS	116
Figure 37 : Comparaison des traitements du diabète au CHG du Mont d'Or et des traitements de la population ambulatoire (Entred 2007).....	117
Figure 38 : Comparaison des traitements cardiovasculaires des patients traités pour un diabète au CHG du Mont d'Or et des patients de l'étude ENTRED	119
Figure 39 : Conformité aux RCP : respect de contre-indications (hors fonction rénale).....	122
Figure 40 : Répartition des patients avec une HbA1c inférieure à la cible	125
Figure 41 : Conformité de l'HbA1c.....	126
Figure 42 : Prise en charge conformes et non conformes vis à vis de l'HbA1c	127
Figure 43 : Evaluation de la fonction rénale.	128
Figure 44 : Conformité des prescriptions de metformine vis à vis de la fonction rénale.....	129
Figure 45 : Conformité à chacun des 12 critères de l'étude pour les patients traités pour un diabète par voie orale	131
Figure 46 : Risque relatif d'hypoglycémies des classes d'antidiabétiques oraux vis à vis de la metformine	133
Figure 47 : Fiche rappel sur les HbA1c cibles pour chaque type de patients.....	138
Figure 48 : Fiche rappel sur les traitements possible en fonction de la clairance rénale	139
Figure 49: Liste des traitements en monothérapie et posologies disponibles sur le marché français en 2014.	140
Figure 50: Liste des associations fixes disponibles sur le marché français en 2014.....	141
Figure 51 : Guide de bon usage de la metformine	142
Figure 52 : Note d'information pour les patients traités par insuline	143

Table des tableaux

Tableau 1 : Évolution de la part du diabète dans la mortalité générale et des taux standardisés de mortalité liée au diabète en causes multiples, France, de 2001 à 2006.	25
Tableau 2 : Analogues d'insulines lentes commercialisées en France.....	51
Tableau 3 : Insulines intermédiaires commercialisées en France	52
Tableau 4 : Insulines rapides commercialisées en France.....	53
Tableau 5 : Analogues d'insulines ultra-rapides commercialisées en France	54
Tableau 6 : Mélanges d'insulines commercialisées en France	55
Tableau 7 : Insulines n'étant plus commercialisée en France	56
Tableau 8 : Ryzodeg [®] et Abrasia [®]	57
Tableau 9 : Les Antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action	62
Tableau 10 : Les antidiabétiques injectables non insuliniques et leurs mécanismes d'action .	63
Tableau 11 : Anciens antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action	65
Tableau 12 : Les futurs ADO.	66
Tableau 13 : Nouvelles classes d'Antidiabétiques Oraux en essai cliniques.....	68
Tableau 14 : Médicaments ayant une indication antidiabétique reconnue par la FDA.....	71
Tableau 15 : HbA1c cible et mesurée dans les principales études cliniques	72
Tableau 16 : Données générales sur les populations des grandes études cliniques	73
Tableau 17 : Choix de la méthode d'évaluation de la fonction rénale.....	105
Tableau 18 : Effets métaboliques sur les lipides et la résistance à l'insuline de quelques bêta bloquants	120
Tableau 19 : Représentation simplifiée des cibles d'HbA1c recommandées par le HAS	124

INTRODUCTION

Parmi tous les types de diabète, le diabète de type 2 représente à lui seul 80% des cas de diabète. Aujourd'hui la prévalence du diabète, notamment du diabète de type 2, est en augmentation constante. En l'absence d'action préventive le nombre de cas de diabète dans le monde pourrait atteindre selon les estimations 438 millions en 2030 (1) ou 592 millions en 2035 (2). Cela en fait un enjeu majeur de santé publique. Le diabète de type 2 est une maladie complexe de par son étiopathogénie et sa physiopathologie. Par ailleurs, il s'agit d'une maladie dynamique qui s'aggrave progressivement avec le temps, ce qui requiert des ajustements thérapeutiques successifs. Touchant une population âgée et souvent polypathologique, ces ajustements thérapeutiques concernent à la fois les gériatres et les endocrinologues et nécessitent une bonne cohésion entre l'ensemble des professionnels de santé.

Le Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or étant un hôpital spécialisé dans la gériatrie, il est particulièrement concerné par cette problématique. Après avoir rapporté les stratégies thérapeutiques actuelles et à venir, l'objectif est de réaliser un état des lieux des prescriptions antidiabétiques, puis d'évaluer la conformité de la prise en charge par rapport aux recommandations : objectifs thérapeutiques fixés par la Haute Autorité de Santé (cible d'hémoglobine glyquée) et respect des données des résumés des caractéristiques du produit concernant notamment la prise en compte de la fonction rénale et les contre-indications. Ce travail s'intègre dans une réflexion institutionnelle sur le bon usage des antidiabétiques, avec à la clé, la rédaction et la diffusion d'un guide de bonnes pratiques qui sera complété ultérieurement par un volet sur l'insulinothérapie.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I Diabète de type 2

1 Définition

On distingue généralement 4 grandes catégories de diabète (3) :

- Le diabète de type 1 (ayant pour origine une auto-immunité et incluant également le diabète Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) qui peut être traité par voie orale et le diabète de type 1 idiopathique rencontré chez les populations africaines et asiatiques)

- Le diabète de type 2 (ayant une origine métabolique influencée par la génétique et des facteurs environnementaux)

- Le diabète gestationnel

- Les autres types de diabète dus à :

- Des altérations génétiques
- Des défauts pancréatiques, ou endocrinopathies
- Des médicaments : Oestro-pogestatifs, pentamidine, acide nicotinique, glucocorticoides
- Des infections : rubéole congénitale, cytomégalovirus
- Certains syndromes génétiques

Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2005 les critères de diagnostic du diabète sont (4) (5):

- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7,0 mmol/L (soit 1,26 g/l)

- OU une glycémie à 2h supérieure ou égale à 11,1 mmol/L (soit 2 g/l) lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale (ingestion de 75g de glucose).

La valeur normale d'une glycémie à jeun devrait être de 6,1 mmol/L (soit 1,1 g/l).

Une intolérance au glucose serait mise en évidence par :

- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7,0 mmol/L (soit 1,26 g/l).

- ET une glycémie à 2h supérieure à 7,8 mmol/L (1,26 g/l) et inférieure à 11,1 mmol/L (2g/l) lors d'un test de tolérance au glucose par voie orale (ingestion de 75g de glucose).

La mesure du glucose sur plasma veineux doit être la méthode standard pour la mesure des concentrations de glucose sanguin.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) reprennent les définitions de l'OMS et y ajoutent un aspect clinique (6) :

Le diabète de type 2 est défini par :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée 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) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critère proposé par l'OMS).

2 Données épidémiologiques

L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (7).

Le nombre de diabétiques connaît une augmentation croissante et a atteint 4,4% de la population française en 2009 dont le diabète de type 2 représentait 91,9% des cas traités pharmacologiquement. Cette même année, cette pathologie atteignait plus de 15 % des personnes dans les tranches les plus âgées de la population (figure 1). La population gériatrique du Centre Hospitalier Gériatrique (CHG) du mont d'Or devrait donc être particulièrement concernée par cette pathologie.

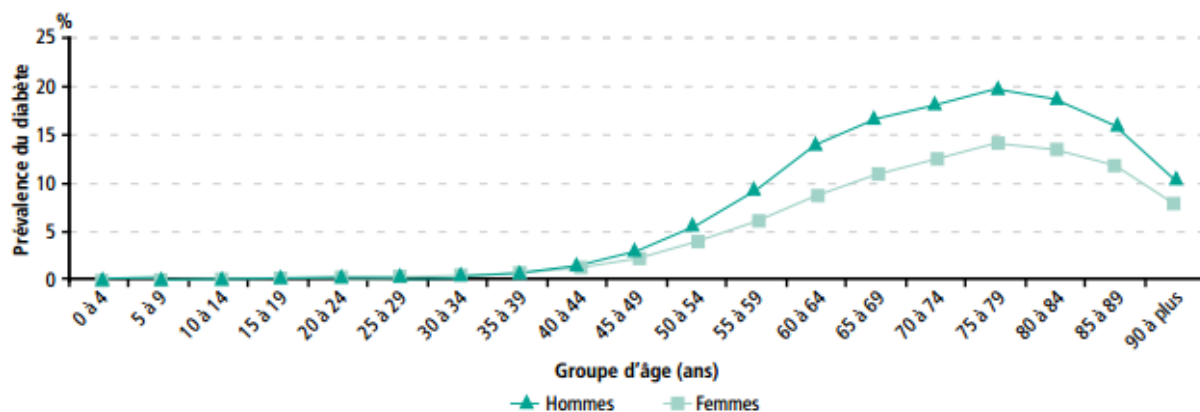


Figure 1 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 en France. Nous observons que les hommes sont plus touchés que les femmes et que la prévalence augmente avec l'âge. L'estimation de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été réalisée à partir du nombre de personnes remboursées d'au moins trois délivrances d'antidiabétique oral ou d'insuline au cours de l'année 2009 et inscrites au Régime général des travailleurs salariés comprenant les sections locales mutualistes (CnamTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, N=57 400 000 fin 2009, soit environ 90 % de la population en France). Ces données ont été extrapolées à la population générale de la France.

Les conséquences de cette pathologie sont importantes puisque le diabète de type 2 peut être à l'origine d'une mortalité précoce, due principalement à l'apparition de maladies cardiovasculaires qui sont présentes dans 60% des certificats de décès des personnes diabétiques. L'âge moyen au décès, lorsque celui-ci était lié au diabète, était de 78 ans et était plus élevé chez les femmes que chez les hommes (81 versus 75 ans). Le tableau 1 résume les données de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) sur la mortalité liée au diabète (8).

Tableau 1 : Évolution de la part du diabète dans la mortalité générale et des taux standardisés de mortalité liée au diabète en causes multiples, France, de 2001 à 2006. Standardisation selon la structure d'âge de la population européenne (IARC-76).

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Nombre de décès liés au diabète	29590	30541	32385	30882	32588	32156
Part du diabète dans la mortalité générale (%)	5,5	5,6	5,8	6,0	6,1	6,1
Taux de mortalité standardisés liés au diabète (pour 100 000 habitants)						
Hommes	41,2	41,6	43,4	41,3	43,1	41,1
Femmes	25,1	25,4	26,3	24,3	24,1	23,2
Total	32,0	32,4	33,7	31,5	32,2	30,8

3 Facteurs de risques du diabète de type 2

De nombreuses études ont conduit des organismes à établir des listes de facteurs de risques du Diabète de Type 2 (DT2) (9). Certains (10) proposent même de calculer un score pour prédire le risque de développer un diabète. L'OMS dans son rapport sur la prévention du diabète (11) indique qu'il appartient aux gouvernements d'établir des programmes nationaux de lutte contre le diabète comportant des mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire. C'est pourquoi nous nous limiterons aux définitions des organismes officiels Français.

3.1 Les facteurs de risques du DT2 selon la HAS

La HAS dans son « Guide - Affection Longue Durée » en 2007 (12), définit la recherche de facteurs de risques en les divisant en trois grandes catégories :

- ▶ Les facteurs de risque cardio-vasculaire
 - ▶ Autres facteurs à prendre en compte
 - ▶ Recherche d'atteinte(s) d'organes cibles
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire (éléments d'estimation du risque cardio-vasculaire global) :
- Age : > 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme ;
 - Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
 - Antécédents familiaux d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) constitué précoce (< 45 ans) ;
 - Tabagisme (tabagisme actuel, ou arrêté depuis moins de 3 ans) ;
 - Hypertension Artérielle (HTA) permanente, traitée ou non ;
 - High Density Lipoprotein (HDL-cholestérol) $\leq 0,4$ g/l quel que soit le sexe ;
 - Low Density Lipoprotein (LDL-cholestérol) $> 1,60$ g/l (4,1 mmol/l) ;

- Microalbuminurie > 30 mg/24 heures.
- Autres facteurs à prendre en compte :
- Obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité (Indice de Masse Corporelle) (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - Sédentarité : absence d'activité physique régulière, soit environ 30 minutes, 3 fois par semaine ;
 - Consommation excessive d'alcool : plus de 3 verres de vin/jour chez l'homme et 2 verres/jour chez la femme ;
 - Aspects psychosociaux : activité professionnelle, problèmes psychologiques, psychosociaux, troubles de l'alimentation, dynamique familiale, facilité d'adaptation, éducation, emploi.
- Recherche d'atteinte(s) d'organes cibles :

La recherche d'éventuelles complications, symptomatiques ou non, oculaires, rénales, neurologiques, cardio-vasculaires (insuffisance myocardique, artériopathies), et la recherche de lésions du pied doivent être effectuées de manière systématique au travers de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'actes et examens spécifiques. Le bilan peut nécessiter plusieurs consultations et, dans certains cas, le recours à des avis spécialisés.

3.2 Les facteurs de risques du DT2 selon l'assurance maladie

L'assurance maladie définit les 8 facteurs de risques suivants pour une personne de plus de 45 ans (13) :

- Un surpoids ou une obésité avec un IMC qui dépasse 28 kg/m².
- Une obésité abdominale avec un périmètre abdominal supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme.
- Une faible activité physique : moins de trente minutes de sport ou de marche à pied trois fois par semaine.
- Un parent proche (père, mère, frère ou sœur) atteint d'un diabète de type 2.

- Une hypertension artérielle.
- Une anomalie du taux de graisses dans le sang (cholestérol, etc.).
- Un diabète durant la grossesse.
- Avoir donné naissance à des bébés de plus de quatre kilos.

4 Physiopathologie

Le diabète de type 2 résulte de l'association d'un déficit de sécrétion d'insuline (insulinopénie) et d'un déficit de l'action de l'insuline (insulinorésistance).

L'hypothèse actuelle est que le diabète de type 2 serait dû à plusieurs gènes de susceptibilité (tel que les gènes TCF7L2 (14) et IRS1 (15)), dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité).

Suite à l'expression de ces gènes dans les cellules, la résistance à l'insuline apparaît et serait favorisée par l'obésité abdominale. La figure 2 illustre les marqueurs génétiques identifiés liés au diabète (16).



Figure 2 : Les marqueurs génétiques connu ou étudiés du diabète de type 2.

Candidate Gene Study : Gène étudié

GWAS for T2D : Etude d'association pangénomique pour le diabète de type 2

GWAS of related traits : Etude d'association pangénomique des traits liés

Large scale association efforts : Association à grande échelle.

La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

- anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.
- anomalie de la transmission : défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur.

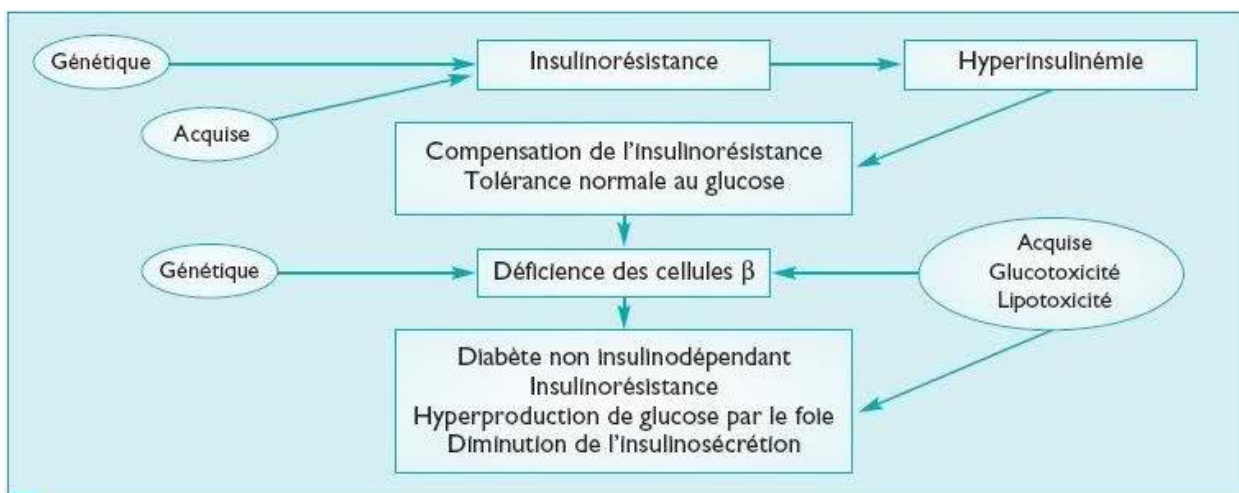


Figure 3 : Schéma simplifié des hypothèses concernant les étiologies du diabète de type 2

Cela se traduit par une surproduction de glucose par le foie et un défaut de captation de glucose par le muscle (au profit des acides gras libres) expliquant l'hyperglycémie à jeun. Dans un premier temps, les cellules β pancréatiques tentent de compenser l'hyperglycémie en augmentant la sécrétion d'insuline. Cette sécrétion est alors permanente et non pulsatile comme elle l'est chez le sujet sain. Après un certain nombre d'années, le pancréas est épuisé et sécrète moins d'insuline. C'est à ce moment que l'on peut parler de diabète. Ce trouble s'aggrave avec l'âge et peut même évoluer jusqu'à un diabète insulino-requérant.

De plus, le fait que la diminution de l'insuline ne freine plus la lipolyse dans les adipocytes serait responsable de l'augmentation des acides gras libres. Cette augmentation des acides gras libres diminuerait davantage l'insulinosécrétion et entrerait en compétition avec le glucose pour être utilisé dans la cellule musculaire (17).

Enfin, le diabète de type 2 est souvent associé à un syndrome métabolique (18) caractérisé par : une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, et

d'autres anomalies plus occultes comme une dysfonction endothéliale, un statut pro-inflammatoire et un état pro-thrombotique. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas entièrement élucidée, mais l'obésité viscérale abdominale, un état d'inflammation chronique et un état de résistance à l'insuline sont les principaux processus susceptibles d'expliquer les différentes composantes de ce syndrome (19).

La figure 4 illustre l'évolution de l'insulino-sécrétion et de la glycémie au cours de l'apparition et de l'évolution d'un diabète de type 2 (20).

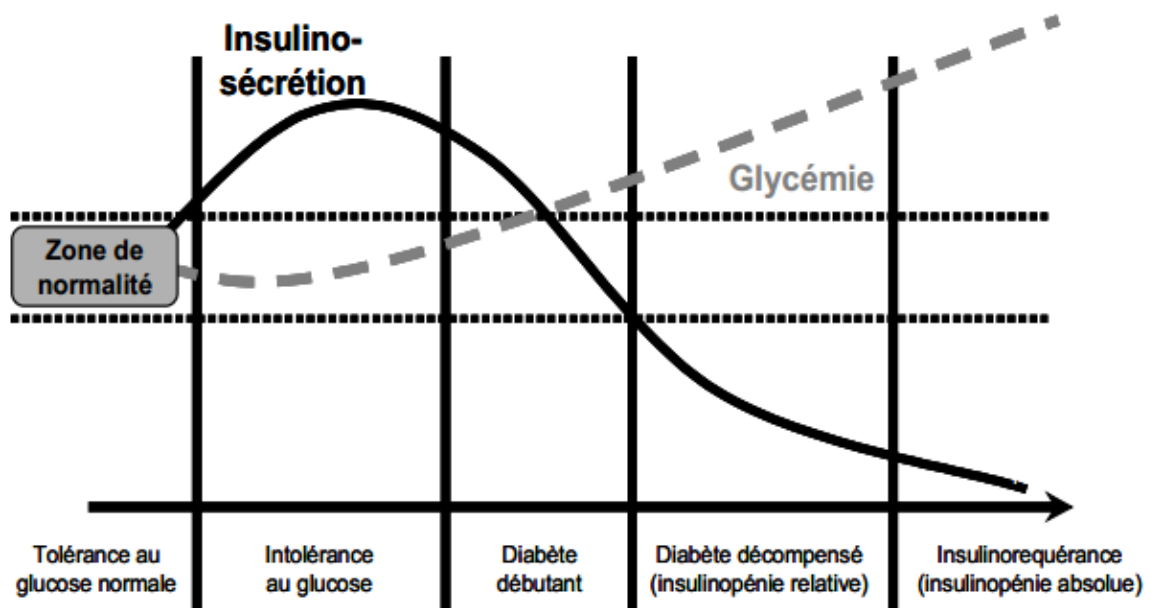


Figure 4 : Evolution de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2

Les dangers du diabète en lui-même sont rares mais dangereux dans des situations extrêmes : coma hyperglycémique ou hypoglycémique (figure 5). En revanche, les complications du diabète qui s'installent à long terme sont beaucoup plus fréquentes. La faible fréquence des comas et le temps nécessaire à l'apparition des complications ont conduit la HAS à adoucir le traitement chez la personne âgée (21).

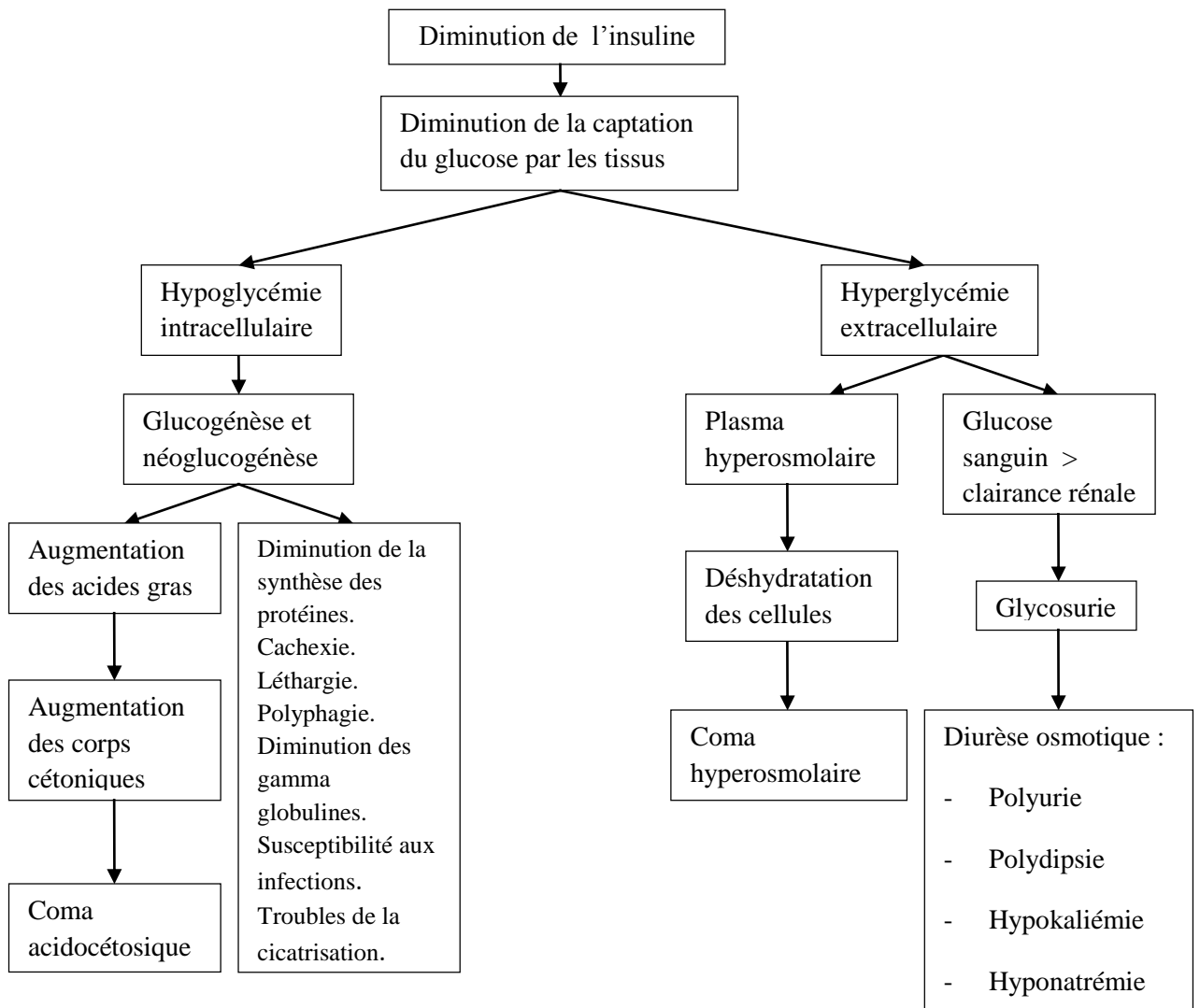


Figure 5 : Symptômes et troubles liés directement au diabète. Deux situations peuvent se retrouver chez un patient diabétique : une hypoglycémie et une hyperglycémie. Dans ces deux cas un coma est possible si la glycémie n'est pas normalisée. Les signes biologiques du coma acidocétosique sont : acétonurie, glycosurie, glycémie à 2,5 g/l, pH veineux < 7,25, bicarbonate < 15 mEq/l. Les signes biologiques du coma hyperosmolaire sont : glycémie > 6 g/l et osmolalité > 350 mmol/kg ou Natrémie corrigée > 155 mmol/l avec absence de cétose et d'acidose.

5 Complications

5.1 Genèse des complications

Le glucose disponible en excès (du fait du diabète) entre en abondance dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules apparentées, dont la captation de glucose, dépendante du transporteur GLUT1, n'est pas régulée par l'insuline. Pour ces cellules, en particulier la cellule endothéliale, cette abondance de substrat énergétique est profondément anormale.

Le flux dans la voie de la glycolyse est très augmenté : des voies habituellement mineures (voie du sorbitol, voie des hexosamines, activation de la protéine kinase C, synthèse de produits avancés de la glycation, modifiant irréversiblement les molécules et notamment les protéines par le glucose) sont débordées et leurs produits nuisent à l'équilibre de la cellule.

Par ailleurs, ce flux issu de la glycolyse aboutit à la mitochondrie, dont les systèmes de protection dans les transferts d'électrons (mécanismes antioxydants) sont inondés et insuffisants. Des espèces oxygénées réactives (ROS) sont générées et vont aléatoirement réagir avec telle ou telle molécule, la modifiant définitivement : c'est le stress oxydant lié à l'hyperglycémie. La cellule va être modifiée, ne pas assurer correctement sa fonction, voire disparaître (22) (23) (17).

5.2 Complications microangiopathiques :

3 types de complications microangiopathiques sont classiquement distingués :

5.2.1 Complications oculaires

5.2.1.1 La rétinopathie

Selon l'OMS : « Les anomalies rétiniennes qui caractérisent la rétinopathie diabétique suivent une évolution prédictible sans variations majeures dans leur ordre d'apparition. La rétinopathie diabétique est le résultat de troubles vasculaires rétiniens. Les stades précoces se caractérisent par des occlusions et des dilatations vasculaires rétiniennes. Ensuite elle évolue vers une rétinopathie proliférative avec apparition de néo-vaisseaux. L'œdème maculaire qui peut apparaître réduit souvent considérablement la vision. » (24).

5.2.1.2 La cataracte

La cataracte est généralement définie comme une opacité du cristallin. De petites opacités du cristallin sont extrêmement fréquentes et il est rare qu'elles gênent notablement la vision. Des opacités plus étendues peuvent absorber ou dévier les rayons lumineux qui pénètrent dans l'œil et produire ainsi une image déformée sur la rétine. Environ 85% des cataractes sont classées comme séniles ou mures et une proportion considérable d'entre elles sont associées au diabète (25) (26).

5.2.1.3 Autres troubles oculaires

D'autres troubles (atteignant d'autres zones que le cristallin ou la rétine) sont également possibles, par exemple, de type glaucomes, vision double...

5.2.2 La neuropathie périphérique

La neuropathie entraîne l'émoussement, puis la disparition des sensations normales du pied, et lui fait perdre ses signaux d'alarme en cas d'agression (27).

Sous la dénomination de « neuropathies périphériques » est regroupé un ensemble d'atteintes neurologiques très polymorphes :

- Les mononeuropathies multiples désignent l'atteinte simultanée de plusieurs troncs nerveux. Cette atteinte est dispersée dans le temps, chaque nerf étant touché isolément, et elle aboutit à une répartition inégale, asymétrique des troubles, qui ne peut être analysée qu'en termes de nerfs périphériques. En relation avec des affections générales, les mononeuropathies multiples ne relèvent pas d'un mécanisme univoque, mais le rôle de l'ischémie est souvent prédominant.

- Les polyneuropathies (PNP) se distinguent par la symétrie des troubles neurologiques et leur prédominance distale, échappant à une systématisation tronculaire ou radiculaire. L'atteinte porte aussi bien sur les divers types de fibres sensibles, motrices, végétatives. On peut distinguer deux sous-groupes :

- les polyneuropathies distales, prédominant aux membres inférieurs, traduisant habituellement un processus primitivement neuronal (l'étiologie peut se refléter dans une participation inégale des différents types de fibres) ;
- les polyneuropathies proximales et distales qui sont le plus souvent des polyradiculoneuropathies ou polyradiculonévrites. Elles se différencient des polyneuropathies distales par la diffusion des troubles neurologiques, qui atteignent

aussi bien la racine que l'extrémité des membres et qui s'étendent aux muscles du tronc et aux nerfs crâniens. L'atteinte de la cellule de Schwann ou de la gaine de myéline paraît être le processus lésionnel unique ou prédominant. »

Selon ces mêmes recommandations OMS, un lien entre neuropathie et diabète peut être établi dans les cas suivants :

- Formes aiguës (jusqu'à 4 semaines) : Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif - Axonopathie : si déséquilibre diabétique

- Formes subaiguës (> 4 semaines jusqu'à 6 mois) : Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif - Axonopathie

- Neuropathies chroniques (>6 mois) : Axonopathie :

- Atteinte à prédominance sensitive ataxiante (diminution de la coordination)

- Atteinte à prédominance sensitive autre (douloureuse, paresthésiante, etc.)

- Atteinte des petites fibres et/ou du système nerveux végétatif

L'axonopathie est identifiable sur un Electro MyoGramme (EMG) par une diminution des amplitudes des potentiels sensitif et moteur. La neuropathie pure est aussi appelée « mal perforant plantaire ». Dans cette situation, un ulcère d'hyper-appui apparaît avec une hyperkératose (23) (28).

La gravité des lésions des pieds chez le diabétique est soulignée par la fréquence des amputations des membres inférieurs. Plus de la moitié de celles-ci concernent les diabétiques, et le diabète en est de loin la première cause ; 85 % des amputations sont précédées d'une ulcération du pied, et 1 patient sur 5 présentant un ulcère du pied devra être amputé (29).

5.2.3 La néphropathie

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale. Son histoire naturelle est complexe et influencée par de multiples facteurs métaboliques, hémodynamiques, inflammatoires et génétiques. Environ 30% des personnes diabétiques sont à risque de néphropathie diabétique, qui se caractérise le plus souvent par l'apparition d'une microalbuminurie, qui évolue vers une protéinurie et un déclin progressif de la fonction rénale.

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyperfiltration). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse (23) (30).

5 stades peuvent être distingués dans la néphropathie diabétique avec les caractéristiques (31) :

Stade I : La 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 : Les lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Stade III : La néphropathie incipiens

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie > 20 µg/min (croissance annuelle de 20 à 50 %)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mm Hg (micro HTA)

Stade IV : La néphropathie clinique

- albuminurie > 300 mg/24h (protéinurie > 500 mg/24h)
- dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus
- hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente)
- diminution de la filtration glomérulaire

- protéinurie croissante
- hypertension artérielle (> 140/90 mmHg)
- l'absence de rétinopathie diabétique doit amener à réviser le diagnostic et en tout cas à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

Stade V : L'insuffisance rénale terminale

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire < 10 ml/min (voire inférieure à 15 ml/min selon la HAS)
- HTA volodépendante

5.3 Complications macroangiopathiques :

La macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes (32) :

- D'une part, l'athérosclérose (liée au syndrome métabolique) qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du non diabétique
- D'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiacalcosé (fibrose calcifiée de la média affectant les artères musculaires).

Les complications observées sont :

- L'AVC
- Les coronaropathies (Infarctus du Myocarde (IDM))
- L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) pouvant aboutir à l'amputation du pied

5.3.1 L'Accident Vasculaire Cérébral

Le diabète est un facteur de risque majeur des accidents ischémiques cérébraux (AIC) et la prévalence du diabète dans une population de patients ayant un AIC varie selon les études de 13 à 36 %. En revanche, il ne constitue pas un facteur de risque des AVC hémorragiques. Les deux causes principales des AIC chez le patient diabétique sont la maladie des petites

artères et l'athérosclérose des artères cervicales et intracrâniennes. Les diabétiques se distinguent des non-diabétiques par une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle. Les données de la littérature sont en faveur d'un moins bon pronostic des AVC chez les diabétiques (33).

5.3.2 Cardiopathies : coronaropathies et cardiomyopathies (IDM)

Le glucose en excès dans les cellules du muscle cardiaque provoque différents désordres (34) :

- En étant transféré aux mitochondries ce qui augmente le stress oxydant
- En augmentant le métabolisme des acides gras
- En modifiant les signaux intracellulaire ce qui provoque une déficience du couplage « excitation – conduction »
- En augmentant la susceptibilité aux lésions dues aux phénomènes « d'ischémie-reperfusion. »

5.3.3 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs pouvant aboutir à l'amputation du pied diabétique.

L'AOMI est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs. Si l'index de pression systolique (IPS) est en dessous de 0,90 alors on considère qu'il y a AOMI (35).

L'IPS à la cheville est l'outil indispensable, très spécifique, pour la prise en charge de l'AOMI. L'IPS est le rapport entre la pression systolique à la cheville et pression systolique humérale.

5.4 Autres complications

Les autres complications peuvent être d'ordre cutané, bucco-dentaire, ostéoarticulaire, hépatique...

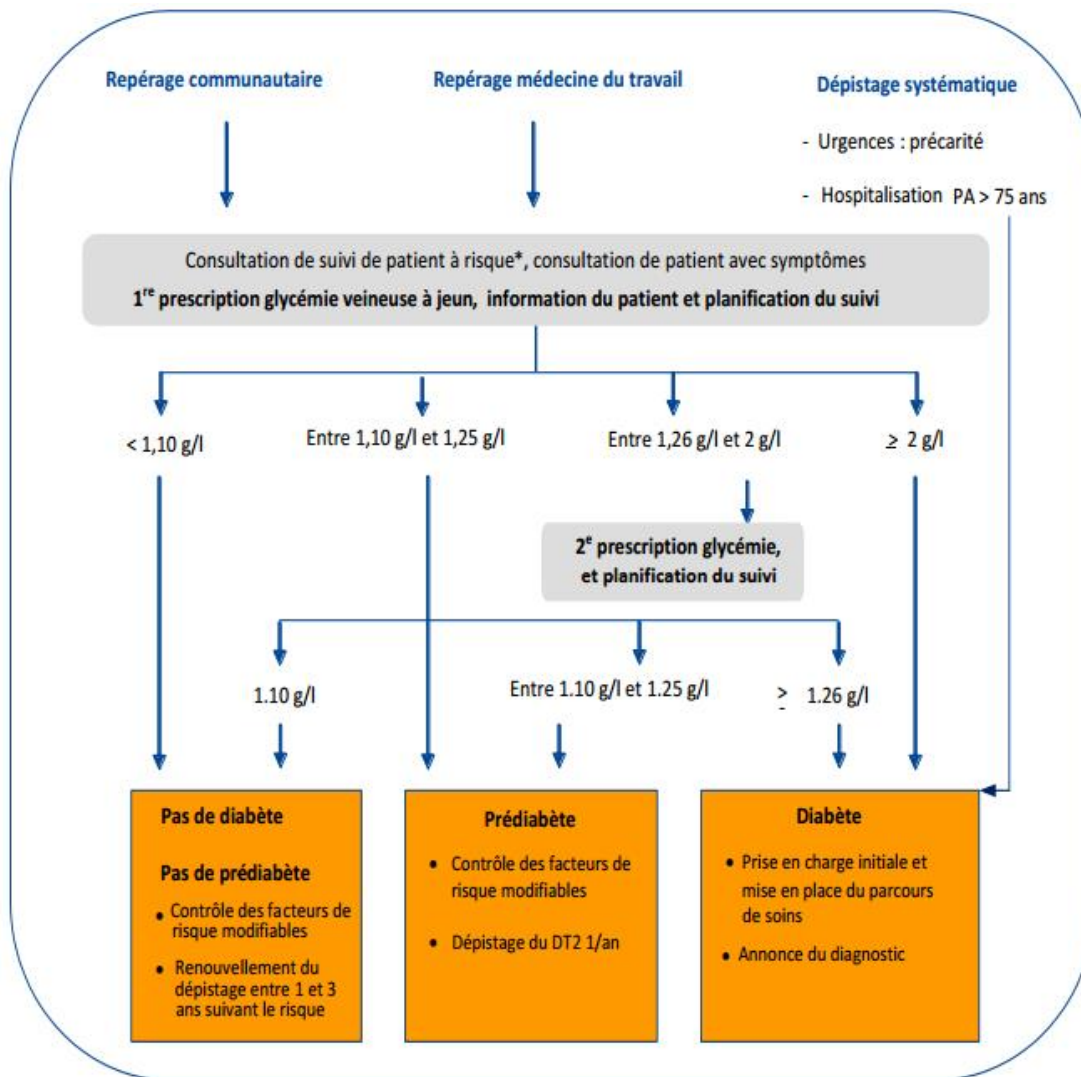
Nous ne nous attarderons pas sur ces complications car elles sont rares et ne seront pas prises en compte dans notre l'étude.

6 Dépistage et diagnostic

Le diabète est le plus souvent diagnostiqué de façon fortuite suite à un examen systématique. Parfois il est diagnostiqué suite à des complications (36) (37) (38).

La définition du diabète se base sur la mesure de la glycémie sur plasma veineux. Pour rappel, l'HAS définit le diabète par (39) :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critère proposé par l'OMS).



* patient identifié après un repérage communautaire ou en médecine du travail ou suivi d'un patient à risque
PA : personne âgée

Figure 6 : Dépistage et diagnostic du diabète de type 2

Ces mesures permettant seulement un dépistage opportuniste, un autre critère biologique a été étudié pour suivre son évolution : l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (40). Cette glycation de l'hémoglobine résulte de la liaison irréversible entre le glucose et les acides aminés valine et lysine de l'hémoglobine (41). Ainsi, l'HbA1c mesurée est le reflet de la glycémie moyenne au cours des 3 derniers mois. L'ADA (American Diabetes Association) puis l'OMS ont alors fixé des valeurs seuil pour le diagnostic du diabète.

L'OMS considère que la mesure de l'HbA1c est un critère suffisamment rigoureux pour le diagnostic du diabète et qu'aucune condition connue actuellement n'empêcherait sa mesure avec précision. Une valeur supérieure à 6,5% permet le diagnostic du diabète selon l'OMS mais

une valeur inférieure à 6,5% n'exclut pas le diabète : des tests de glycémie sont alors nécessaire (42).

Pour savoir à quel moment effectuer un test de dépistage, l'HAS indique (43) : « Il n'existe donc pas d'argumentaire économique solide pour conclure en faveur ou en défaveur d'un dépistage. Les recommandations publiées concluent le plus souvent sur l'intérêt d'un dépistage opportuniste ciblé, réalisé à partir d'un test de glycémie veineuse à jeun à pratiquer tous les 3 ans.

Les propositions de modalités du programme de dépistage, élaborées à partir des avis d'experts, sont les suivantes :

- dépistage opportuniste ciblé des sujets de plus de 45 ans ayant au moins un marqueur de risque de diabète de type 2, en plus de l'âge : origine non caucasienne et/ou migrant ; marqueur du syndrome métabolique (excès pondéral, hypertension artérielle, dyslipidémie) en utilisant pour ces critères les définitions HAS ; antécédents de diabète familial du premier degré, chez les femmes antécédent de diabète gestationnel et/ou de naissance d'enfant de plus de 4 kg, antécédent de diabète temporairement induit. Le dépistage doit être réalisé par un test de glycémie veineuse à jeun effectué au laboratoire. Chez les sujets négatifs, le test doit être répété tous les 3 ans, chez les hyperglycémiques à jeun tous les ans, et pour les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque entre 1 et 3 ans ;

- dépistage communautaire ciblé sur les sujets de plus de 45 ans et appartenant à des populations précaires, avec ou sans marqueur de risque associé. Suivant les modalités de contact définies, le test pourra être un test de glycémie veineuse à jeun au laboratoire ou une mesure de la glycémie par prélèvement capillaire. Les modalités de surveillance sont les mêmes que pour le dépistage opportuniste ;

- le dépistage simultané du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire devrait être recommandé. »

7 Particularités de la personne âgée

7.1 Définition du sujet âgé

La Haute Autorité de Santé et l'Agence Nationale du Médicament (ANSM) définissent les sujets âgés comme des « personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polyopathologiques » (44)(45).

Le sujet âgé est caractérisé par 3 éléments principaux, auxquels d'ajoute le contexte social :

- Le vieillissement, entraînant une altération de l'homéostasie de l'organisme, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
- La polypathologie ;
- La polymédication, conséquence directe de la polypathologie

De ces éléments découle le concept de fragilité, qui se définit par des limitations fonctionnelles et une baisse des capacités d'adaptation ou d'anticipation.

7.1.1 Le vieillissement

L'avancée en âge, où vieillissement, se définit par une diminution des réserves fonctionnelles des organes, ainsi qu'une diminution des capacités de réponse de l'organisme en cas de stress.

Au processus naturel du vieillissement se surajoute la notion de « fragilité ».

Comme l'illustre Bouchon par son schéma (figure 7) (46) ; un événement intercurrent comme par exemple une chute, une infection, une déshydratation [3] aura d'autant plus de risque d'entraîner une décompensation, que le patient sera fragilisé par le vieillissement [1]. Si l'organe atteint est de plus malade [2], le risque de décompensation en cas d'évènement intercurrent [3] sera encore plus important.

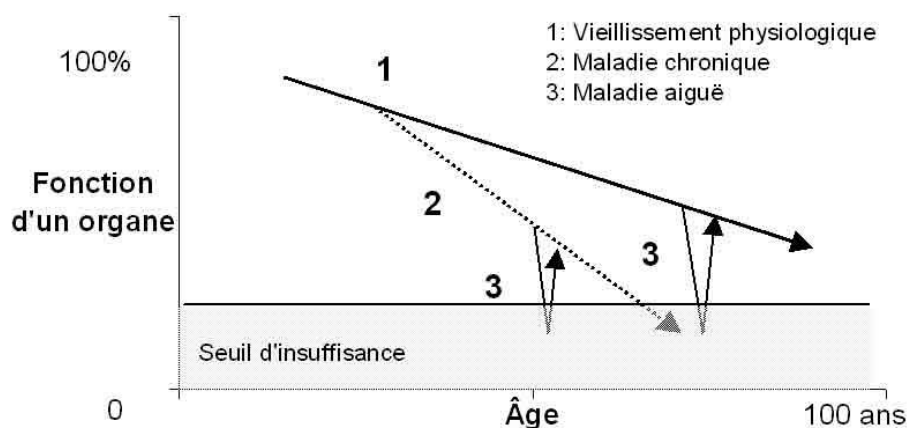


Figure 7 : Evolution des fonctions d'organe en fonction de l'âge. Nous constatons ici que les organes des patients hospitalisés en gériatrie cumulent les situations 1 (vieillesse physiologique) ; 2 (maladie chronique) et 3 (Maladie aiguë).

Le vieillissement est un processus variable d'un sujet à l'autre, et se détermine par rapport à l'exposition à des facteurs génétiques et environnementaux.

Il va donc entraîner non seulement une altération de l'homéostasie de l'organisme, mais aussi des modifications physiologiques qui vont modifier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, et ainsi augmenter le risque iatrogénique. Dans le cas du diabète, l'association de sulfamides hypoglycémisants et du miconazole augmentent le risque d'hypoglycémie, d'où une contre-indication de l'association de ces 2 molécules (47).

7.1.2 La polypathologie

L'avancement en âge est également lié à une augmentation des pathologies chroniques. Le rapport 2011 de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) sur « l'état de santé de la population en France » a montré que la proportion de personnes déclarant avoir des maladies chroniques augmente fortement avec l'âge, puisqu'elle passe de 15% pour les 15-24 ans à 76% pour les personnes âgées de 85 ans ou plus (48).

L'Enquête sur la santé et la protection sociale menée en 2008 par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) a montré que la population générale au-delà de 64 ans déclarait en moyenne 6 affections, sans inclure les problèmes dentaires et les troubles de la vue. Il est important de souligner qu'au moins une maladie de l'appareil circulatoire est diagnostiquée pour 74% des sujets de cette tranche d'âge, il s'agit d'une HTA pour la moitié.

Parmi les autres pathologies, on trouve les maladies endocriniennes et métaboliques pour 64%, les maladies ou problèmes psychiques incluant la dépression, l'anxiété pour 23%, des maladies du système nerveux dont la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer pour 19% et dans 29% des cas des problèmes digestifs (49).

La polypathologie entraîne logiquement une polymédication.

7.1.3 La polymédication

La polymédication se définit à partir d'un nombre supérieur à 4 médicaments (50).

Elle entraîne une augmentation du risque iatrogène, probablement une diminution de l'observance, et a un coût élevé : en 2003, d'après les Comptes Nationaux de la Santé, le médicament représente 21% de la consommation de soins et de biens médicaux pour une valeur de 30 milliards d'euros (51).

Les sujets de 65 ans et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments différents en une journée ; ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus (51).

Cette polymédication est dominée par les médicaments à visée cardiovasculaire, qui représentent 37% des lignes d'ordonnance, et 44% des coûts. Ils sont suivis par les psychotropes (9%), les médicaments du Système Nerveux Central, dominés par les antalgiques (8%), et ceux de l'appareil digestif (8%) (51).

7.2 Iatrogénie du sujet âgé

Le terme « iatrogénie » provient du grec « iatros » (médecin) et de « génos » (origine ou cause), et signifie donc « qui est provoqué par le médecin ».

Elle concerne en fait toute action de soin, qu'elle soit à visée diagnostique, prophylactique ou thérapeutique. Elle peut ainsi être liée au médicament, que ce soit par ses effets propres, mais également par une utilisation non conforme.

Ainsi, la iatrogénie médicamenteuse serait en cause dans 10% des hospitalisations chez les sujets âgés, et dans 20% chez les plus de 80 ans (49). Lors de l'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS-2), les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux concernaient 3,8% des patients de plus de 65 ans, contre 1,27% des patients de 16 à 65ans. 71% des hospitalisations pour événement indésirable grave médicamenteux

concernaient des patients de plus de 65 ans. Cette enquête a ainsi démontré que le risque iatrogène était plus important chez le sujet âgé (52).

Ce risque s'explique par les modifications physiopathologiques entraînées par le vieillissement :

- Modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments : modification de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et surtout de l'élimination principalement par altération de la fonction rénale ;
- Modification des paramètres pharmacodynamiques, encore peu étudiée et difficile à évaluer ;
- La polypathologie ;
- La polymédication, qui va entraîner logiquement une majoration du risque d'interactions médicamenteuses. Une étude américaine a démontré sur une cohorte de 11000 individus que le nombre d'interactions médicamenteuses était corrélé linéairement à la polymédication (53).

Le sujet âgé constitue donc, par ses caractéristiques physiopathologiques, une cible majeure d'incidents iatrogènes.

De plus l'enquête ENEIS-2 a montré que l'hospitalisation pour hypoglycémie est perçue différemment par les médecins hospitaliers et la population générale (54)(55). Les hypoglycémies observées au cours des hospitalisations sembleraient prolonger l'hospitalisation.

7.3 Sujet âgé et Antidiabétiques

Nous avons vu précédemment qu'une proportion importante des sujets âgés est traitée par antidiabétique. Ils sont donc ainsi particulièrement exposés à la iatrogénie des antidiabétiques, se manifestant principalement par la survenue d'hypoglycémies.

Du point de vue diagnostic, il est rare qu'un patient âgé signale spontanément une polyurie et une polydipsie. Il faut cependant penser au diagnostic en présence d'une incontinence urinaire récente, d'une polyurie nocturne à l'origine de chutes et d'une déshydratation. La dénutrition peut également être le point d'appel, de même que les troubles de l'humeur (dépression) ou l'altération des fonctions cognitives liée à l'hypoglycémie. Il

semblerait cependant que les fonctions cognitives puissent s'améliorer avec le contrôle de la glycémie (56)(57)(58).

Bien que l'insulinothérapie soit la cause la plus fréquente d'hypoglycémies, les sulfamides hypoglycémisants même à faible dose peuvent provoquer des incidents graves car chez la personne âgée diabétique il y a (56)(59) :

- Déficience de la contre régulation hormonale
- Altération de la fonction rénale
- Hypoalbuminémie
- Risque important d'Interactions Médicamenteuses (IAM)

C'est pourquoi une prise en charge s'impose dès le diagnostic de la maladie.

II Prise en charge

1 Mesures hygiéno-diététiques

Celles-ci reposent sur la modification du mode de vie et l'éducation thérapeutique (12).

➤ Modification du mode de vie :

La lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète. De plus, de simples régimes peuvent suffire à traiter un DT2 débutant.

L'objectif de la prise en charge diététique est la correction des principales erreurs alimentaires qualitatives : celle-ci repose sur la réduction des lipides surtout saturés, dont les effets bénéfiques sur les glycémies peuvent être jugés en quelques jours. Une réduction des sucres raffinés et de la consommation d'alcool est aussi nécessaire. L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur 3 heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient.

➤ **Éducation thérapeutique :**

Il est recommandé de proposer au patient une éducation en groupe de préférence, ou individuelle, par des médecins et des paramédicaux.

L'éducation thérapeutique comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient diabétique : intelligibilité de soi et de sa maladie, maîtrise des gestes techniques d'autosurveillance et d'autotraitement, compétence d'autodiagnostic, d'autogestion d'une crise, d'autoadaptation de son cadre et de son mode de vie à sa maladie, d'autoadaptation à une modification des conditions de vie, à l'évolution des thérapeutiques, résultats de dépistage des complications, planification des prochains dépistages.

Enfin, certaines plantes contiennent naturellement des molécules diminuant la glycémie tel que la berbérine, un alcaloïde naturel contenu dans la famille des Berberidaceae (plantes ornementales). Des compléments alimentaires à base de berbérine sont disponibles dans le commerce (60).

2 Les traitements insuliniques

2.1 Généralités sur les insulines

L'insuline est une hormone hypoglycémiante, fabriquée par les îlots de Langerhans du pancréas.

Absolument nécessaire dans presque toutes les formes du diabète de type 1 ; l'insulinothérapie peut également être nécessaire au cours de l'évolution du diabète de type 2.

Autrefois d'origine animale, les insulines sont désormais produites par génie génétique pour des raisons de sécurité microbiologique.

Les insulines commercialisées existent sous différentes formes : flacons, stylo rechargeables, stylo pré remplis, pompes à insulines... Notre étude n'étant pas axée sur le traitement insulinique, nous ne nous attarderons pas davantage sur les dispositifs médicaux utilisables pour l'insulinothérapie qui pourront faire l'objet de travaux spécifiques.

2.2 Principes du traitement insulinique

Chez un adulte sain, il y a en permanence une sécrétion d'insuline basale, puis une élévation soudaine de la sécrétion au moment des repas.

Le schéma basal bolus a pour but d'imiter cette sécrétion. L'analogue d'insuline à libération lente remplace la sécrétion basale, et les injections d'insuline ultra rapide doivent avoir lieu 0 à 15 minutes avant les repas pour remplacer le pic d'insuline.

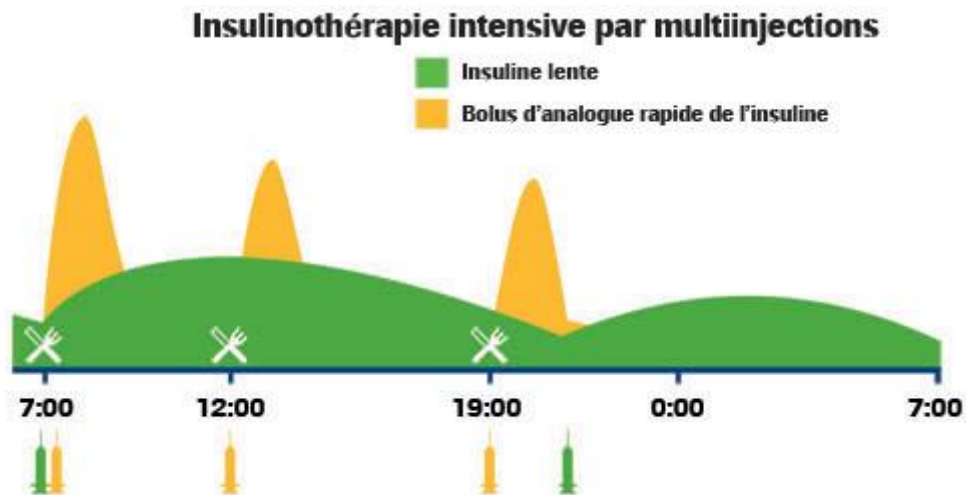


Figure 8 : Principe du schéma d'insulinothérapie basal-bolus

Ce schéma thérapeutique d'insuline a le nom de schéma « basal-bolus » (61). Il est le plus répandu.

2.3 Structure de l'insuline humaine

2.3.1 Structure primaire

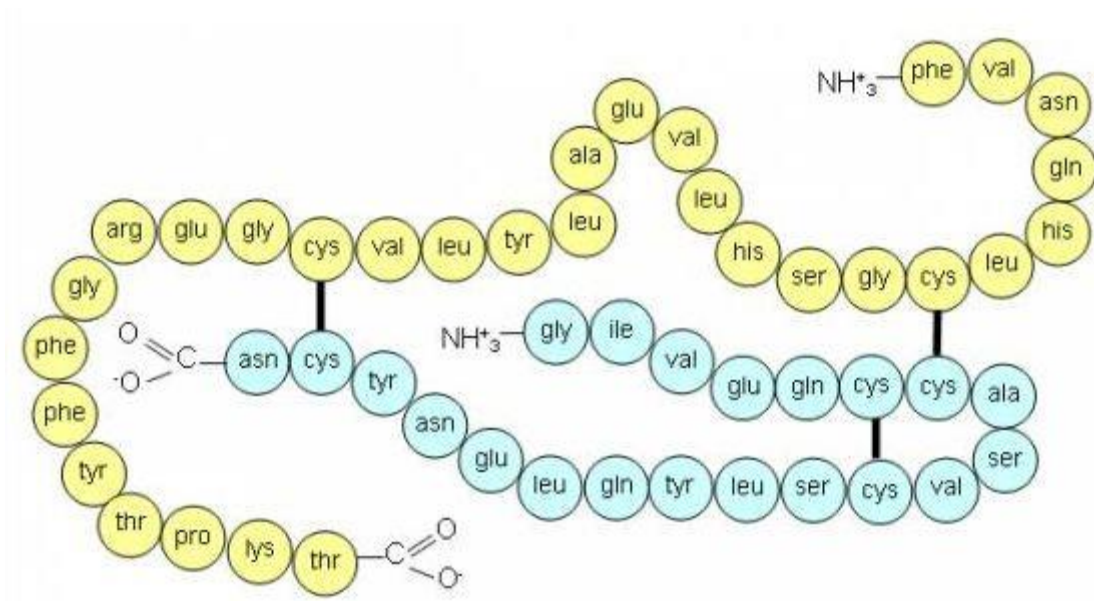


Figure 9 : Structure primaire de l'insuline

C'est un polypeptide ayant un Poids Moléculaire de 5807g/l (PM = 5807). Elle est constituée de 2 chaînes :

- La chaîne A, à caractère acide, renferme 21 Acide Aminé (AA) dont le 1er est la glycine et le dernier l'acide β -amido-aspartique (asparagine). Elle renferme aussi un pont disulfure entre la cystéine 6 et la cystéine 11.

- La chaîne B, à caractère neutre, est constituée de 30 AA dont le 1er est la phénylalanine et le dernier la thréonine.

Les 2 chaînes A et B sont liées entre elles par 2 ponts disulfures. L'activité hypoglycémiant disparait si les ponts disulfures sont rompus (62).

2.3.2 Structure secondaire

Cette structure semble hélicoïdale et correspond à la disposition spatiale des chaînes polypeptidiques. Si la structure primaire est modifiée, la structure secondaire sera modifiée également :

- La proline en B28 joue un rôle important dans la formation et la stabilisation de la conformation en feuillets β qui se trouvent dans l'insuline hexamère.

- La suppression de la thréonine B30 ne modifie pas la conformation ni l'activité biologique de l'insuline.

- La suppression de l'asparagine A21 entraîne une modification de la conformation et une perte de l'activité biologique (62).

2.3.3 Structure tertiaire

Elle correspond à la configuration spatiale de l'insuline. Cette structure dans l'espace expose en surface certains groupements impliqués dans le phénomène de polymérisation de l'insuline ou dans l'interaction avec le récepteur cellulaire (62)(63).

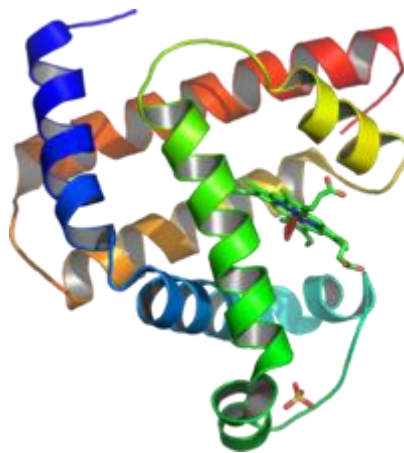


Figure 10 : Structure tertiaire de l'insuline.

2.3.4 Structure quaternaire

Elle résulte de l'auto-association des monomères d'insuline en dimères ou hexamères (figure10) (64).

L'insuline hexamère est constituée de trois dimères associés autour de 2 ions Zn^{2+} .

La conformation des molécules d'insuline dans l'hexamère peut avoir 2 états (T et R) qui correspondent respectivement à une conformation allongée et à une conformation α -hélicoïdale.

L'hexamère R est obtenu en présence de phénol ou de méta-crésol qui interagissent à l'interface des dimères en stabilisant les hélices α de la séquence B1-B8. Il a une moindre tendance à la dissociation que la forme T car le positionnement des hélices α de la séquence B1-B8 réduit la diffusion du zinc à partir de l'hexamère vers le milieu extérieur.

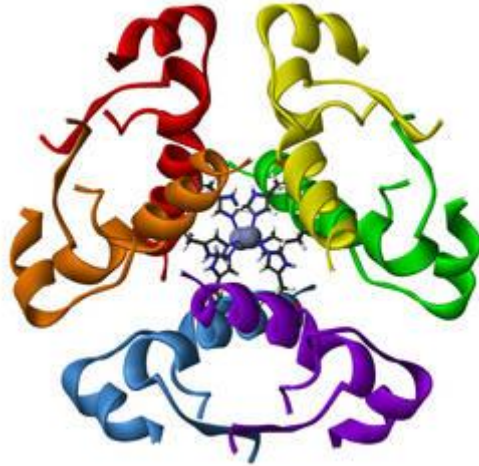


Figure 11 : Structure quaternaire de l'insuline On voit ici un hexamère d'insuline, les six protéines étant liées ensemble par l'intermédiaire d'un acide aminé histidine coordonnant un atome de zinc (en violet).

Trois zones de la molécule sont plus importantes que les autres (65) :

- la partie C terminale de la chaîne B (B28 et B29) est impliquée dans l'auto-association et, de ce fait, les modifications de cette zone sont utilisées pour développer des analogues de l'insuline d'action rapide ;
- la partie C terminale de la chaîne B et les parties N terminales des chaînes A et B régulent le point isoélectrique des insulines et, par voie de conséquence, cette propriété est utilisée pour fabriquer un analogue de l'insuline de longue durée d'action, l'insuline glargine, en ajoutant deux acides aminés en positions B31 et B12 dans le but de déplacer ce point isoélectrique ;
- les positions B10, B24 et B25 sont impliquées dans l'augmentation (B10) ou la diminution (B24 et B25) de la liaison au récepteur. Par exemple, le remplacement de l'histidine en position B10 entraîne une exacerbation de l'effet métabolique, mais également de l'effet mitogène avec production d'une insuline hypermitogène qui n'a jamais été commercialisée pour des raisons aisément compréhensibles. À l'inverse, les substitutions sur les positions B24 et B25 sont associées avec une perte sévère d'activité métabolique.

2.4 Insulines commercialisées en France

2.4.1 Analogues d'insulines lentes

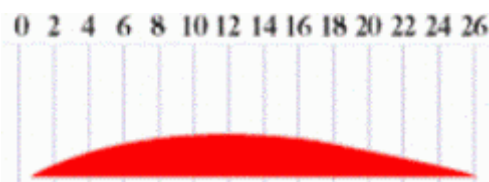


Figure 12 : Concentrations plasmatique après injection d'analogue d'insuline lente en fonction des heures

On observe qu'il n'y a pas de réel pic plasmatique, la durée d'action est variable en fonction de la dose et peut atteindre 24h.

Tableau 2 : Analogues d'insulines lentes commercialisées en France (66) *DCI : Dénomination Commune Internationale, AMM : Autorisation de mise sur le marché

Nom commercial	DCI*	Spécificités	Statut
LEVEMIR® FLEXPEN 100 Unités/ml, solution injectable en stylo prérempli	Insuline détémir	Dans la structure de cet analogue, l'acide aminé B30, une thréonine, est éliminé, tandis que la lysine en B29 est acylée par un acide gras miristoylé à 14 atomes de carbone. Comme l'insuline glargine, ces modifications permettent de prolonger le temps d'absorption à partir du dépôt sous-cutané. Cependant, à l'inverse de l'insuline glargine, cette prolongation n'est pas due à une cristallisation; l'insuline detemir se présente sous une forme soluble conservée après l'injection. L'augmentation du temps d'absorption est obtenue grâce aux chaînes d'acide gras qui augmentent la stabilité de l'hexamère, permettent la formation de di-hexamères et interfèrent avec la fixation réversible des molécules à l'albumine au niveau du tissu sous-cutané. Une fois dans la circulation sanguine, les monomères d'insuline detemir se fixent à nouveau de façon réversible à l'albumine (plus de 98% de fixation), ce qui prolonge encore l'action de l'insuline detemir.	AMM* depuis le 01/06/2004
LEVEMIR® INNOLET 100 Unités/ml, solution injectable en stylo prérempli			
LEVEMIR® PENFILL 100 Unités/ml, solution injectable en cartouche			
LANTUS® 100 unités/ ml, solution injectable en cartouche	Insuline glargine	Substitution de l'asparagine par de la glycine en pos.A21. Addition de 2 molécules d'arginine en pos.B30. Ces modifications induisent une modification du point isoélectrique de la molécule qui passe de 5,5 à 6,7. Etant injectée dans une solution acide (ph 4), elle cristallise en sous cutané (environnement neutre). Cela aboutit à une absorption retardée.	AMM depuis le 09/06/2000
LANTUS® 100 Unités/ml, solution injectable en flacon			
LANTUS® SOLOSTAR 100 unités/ ml, solution injectable en stylo prérempli			AMM depuis le 06/02/2001

2.4.2 Insulines intermédiaire

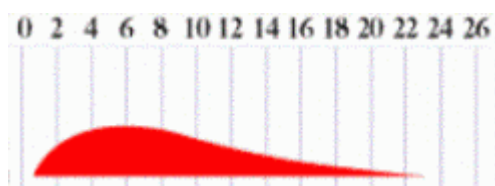


Figure 13 : Concentrations plasmatique après injection d'insulines intermédiaires en fonction des heures

On observe une durée d'action et un pic plasmatique très variables en fonction de la spécialité.

Le pic apparait en 2 à 12h et la durée d'action va de 11 à 24h (67).

Tableau 3 : Insulines intermédiaires commercialisées en France (66)(68). *NPH : Neutral Protamin Hagedor.
ADN : Acide Désoxyribonucléique

Nom commercial	DCI	Spécificités	Statut
Insulatard® NPH*	Insuline Isophane	L'absorption de la NPH est retardée par la protamine, une protéine extraite noyau de sperme de poisson où son rôle est de stabiliser l'ADN*. La forme commerciale est l'insuline Isophane-NPH, une solution blanche de cristaux contenant 0,9 molécules de protamine et 2 atomes de zinc par hexamères. Dans les cristaux, la protamine régule les interactions entre les dimères et hexamères. Le véhicule est dans un tampon aqueux à pH 6,9-7,5. Du phénol ou du métacresol sont ajouté comme conservateurs.	AMM depuis le 07/10/2002
Umuline® NPH Ou NPH KwikPen			AMM des premières formes le 10/07/1992 AMM pour KIWIPEN le 30/12/1998
Insuman® basal			AMM des premières formes le 11/11/1988

2.4.3 Insulines rapides



Figure 14 : Concentrations plasmatique après injection d'insuline rapide en fonction des heures

On observe un pic plasmatique entre 1h et 4h et une durée d'action allant de 7 à 9h (67).

Tableau 4 : Insulines rapides commercialisées en France (66)(69)

Nom commercial	DCI	Spécificités	Statut
Umuline® rapide	Insuline humaine soluble	Insuline chimiquement identique à l'insuline humaine (aucune modification structurale) solubilisée à pH acide.	AMM de la première forme le 14/03/1983
Insuman® rapid			AMM de la première forme le 11/11/1998 (ne sont plus commercialisées)
Actrapid®		Peut-être injecté par voie intraveineuse si besoin	AMM de la première forme le 18/02/1991

2.4.4 Analogues d'insulines ultra-rapides

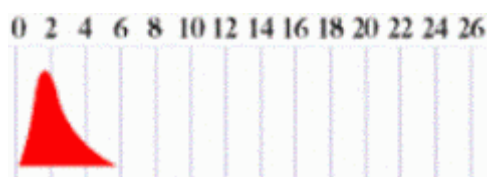


Figure 15 : Concentrations plasmatique après injection d'analogue d'insuline ultra-rapide en fonction des heures

On observe un pic plasmatique en 30 à 90 min (parfois plus chez les personnes âgées) et une durée d'action de 2 à 5h (70).

Ce sont des insulines modifiées afin de réduire leur tendance à l'auto-association. Ces changements ont réalisés sur la partie C terminale de la chaîne B et ont peu d'effets sur l'ensemble de la conformation de la molécule.

Tableau 5 : Analogues d'insulines ultra-rapides commercialisées en France (71)

Nom commercial	DCI	Spécificités	Statut
Novorapid®	Insuline Asparte	Remplacement de la proline B28 par de l'acide aspartique. Cette modification a deux effets : le premier, comme pour l'insuline lispro, est d'éliminer toute interaction entre les monomères au niveau des acides aminés B23 et B28; le second est d'introduire un nouveau groupement carboxyle dans la chaîne, et donc une charge négative dans les conditions physiologiques, ce qui réduit encore la formation d'agrégats.	AMM le 07/07/1999
Humalog®	Insuline Lispro	Inversion de la lysine B29 et de la proline B28 avec pour conséquence une élimination du contact existant entre monomères au niveau des acides aminés B28 et B23, contact important pour la formation de dimères. Cette modification réduit également la force des deux liaisons hydrogènes entre les feuillets β , qui influence la stabilisation des dimères au sein des hexamères d'insuline.	AMM de la première forme le 30/04/1996
Apidra®	Insuline Glulisine	Remplacement de l'acide aspartique en B3 par la lysine et de la lysine en B29 par de l'acide glutamique. Cette modification diminue la capacité de l'insuline à s'auto associer en hexamères, tout en conservant la possibilité de former des dimères. L'absence d'hexamère rend la molécule immédiatement disponible au point d'injection.	AMM de la première forme le 27/09/2004

2.4.5 Mélanges d'insulines

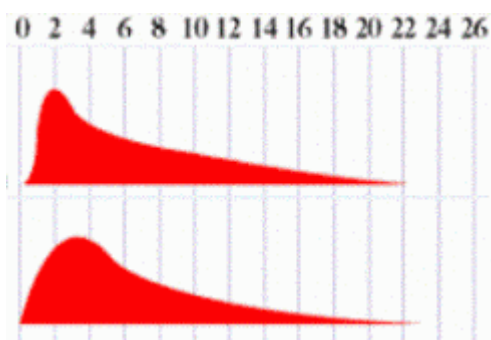


Figure 16 : Concentrations plasmatique après injection de mélange d'insuline en fonction des heures

Ces profils sont particuliers et peuvent servir à diminuer le nombre d'injections.

Deux types de mélanges sont actuellement commercialisés :

- Analogues ultra rapides + NPH (insuline intermédiaire)
- Insuline rapide + NPH (insuline intermédiaire)

Tableau 6 : Mélanges d'insulines commercialisées en France (72)

Nom commercial	Composition	Spécificités	Statut
Novomix® 30	Analogues ultra rapides + NPH : Insuline Asparte isophane biphasique	30% Aspart + 70% Aspart protaminée	AMM le 01/08/2000
Novomix® 50		50% Aspart + 50% Aspart protaminée	AMM le 05/10/2005
Novomix® 70		70% Aspart+ 30% Aspart protaminée	
Humalog® mix 25	Analogues ultra rapides + NPH : Insuline lispro + insuline lispro protaminée	25% Humalog +75% Humalog- protaminée	AMM de la première forme le 19/11/1998
Humalog® mix 50		50% Humalog +50%Humalog- protaminée	
Mixtard® 30	Insuline rapide + NPH	30% Actrapid + 90% NPH	AMM de la première forme le 18/02/1991
Umuline® Profil 30	Rapide traditionnelle + NPH	30% Rapide +70% NPH	AMM de la première forme le 25/10/2012

2.5 Insulines non commercialisées en France

2.5.1 Insulines et formes d'insulines n'étant plus commercialisées en France

Tableau 7 : Insulines n'étant plus commercialisée en France (73)(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)

<u>Spécialité</u>	<u>Retrait d'AMM ou arrêt de commercialisation suite à la demande du laboratoire</u>	<u>Commercialisées à l'étranger seulement</u>	<u>Explication complémentaires</u>
Monotard® et Ultratard®	AMM européenne le 07/10/2002. Retiré du marché Français le 14/11/2006 et du marché européen le 31/12/2006 à la demande du laboratoire la commercialisant. Arrêt de commercialisation le 01/11/2005.		Ce sont des insulines Zinc dont la technologie dépassée a poussé le laboratoire les commercialisant à les retirer du marché pour simplifier sa gamme d'insulines proposées.
Exubera®	AMM reçue le 24/06/2001 et abrogée le 26/09/2008		Première insuline à inhaler. Reintrée du marché en moins de 2 ans pour des raisons commerciales (trop peu de ventes) Cf. paragraphe 2.5.4
Velosulin®	AMM recue le 07/10/2002 Retrait d'AMM le 17/04/2009		Retrait pour une « rationalisation du portefeuille produit »
Gamme « Isuman® comb »	Arrêt de commercialisation en 2012. AMM toujours valide.		Mélanges d'insulines rapide et insuline NPH.
Hypurin®		Gamme d'insulines porcine commercialisées au Canada.	
Velosulin®	AMM de la première forme le 07/09/1987. Retrait de l'AMM pour une « rationalisation de portefeuille produit »		

Certaines insulines peuvent être retrouvées sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) mais être commercialisée sous différents noms : par exemple, les insulines Mixtard® sont commercialisées sous le nom Actraphane® en Allemagne et en Italie et sous le nom Novolin® aux Etats Unis (81).

De même la Lantus® et l'Optisulin® sont la même insuline avec 2 noms commerciaux différents. La Lantus® étant commercialisée dans 120 pays différents (82). Le Liprolog® et l'Humalog® sont également les mêmes insulines. Le Liprolog® n'est pas vendu en France mais seulement en Allemagne.

Enfin d'autres insulines ont une AMM Européenne mais peu d'informations sur leur lieu de commercialisation actuels sont disponibles : Insulin Human Winthrop® et Protaphane®.

2.5.2 Insulines prochainement commercialisées ou en cours de développement

Nous pouvons tout d'abord citer 2 insulines ayant déjà eu leur AMM et qui pourraient prochainement arriver sur le marché Français.

Tableau 8 : Ryzodeg® et Abrasia®

Ryzodeg®	AMM obtenue le 21/01/2013	Association d'insuline degludec et d'insuline aspart
Abrasia®	AMM obtenue le 09/09/2014	Premier biosimilaire de l'insuline glargine

Enfin d'autres insulines avec des profils pharmacologiques améliorés et/ou moins d'effets indésirables sont en cours de développement. Les plus prometteuses méritent d'être présentées.

2.5.2.1 L'insuline glargine : Toujeo®

Toujeo® une insuline glargine en phase 3 dont les résultats indiquent une diminution du nombre d'hypoglycémies et une moins forte prise de poids par rapport à la Lantus® (83). Ces résultats sont de bons augures pour le laboratoire Sanofi dont l'insuline Lantus® a désormais son concurrent biosimilaire : l'Abrasia®. Les améliorations sur la formulation de la suspension d'insuline glargine ont permis à l'insuline Toujeo® d'être 3 fois plus concentrée que la Lantus®, d'avoir une surface de contact du dépôt sous cutanée 2 fois plus petite et d'avoir une absorption

plus lente et plus constante (84). Du point de vue médical cette nouvelle insuline apporte un intervalle posologique ajustable permettant un délai de 24 ± 3 heures entre chaque dose de Toujeo au moins 2 jours par semaine (83).

2.5.2.2 L'insuline degludec : Tresiba®

L'insuline degludec : Tresiba® est une nouvelle insuline ultra lente à 3 injections par semaine en cours de développement. L'ajout de molécules avec une fonction phénol permet l'obtention de dihexamères dans une conformation particulière au lieu d'hexamères. Au moment de l'injection les phénols se dissocient de l'ensemble et l'insuline passe alors dans une conformation en multi hexamères permettant une diffusion très lente des monomères et dimères d'insuline dans la circulation sanguine (85). Cette formulation particulière permet une flexibilité sur l'heure d'injection encore plus grande qu'avec Toujeo® puisque l'injection pourra se faire à n'importe quelle heure de la journée sans modification du contrôle glycémique (86).

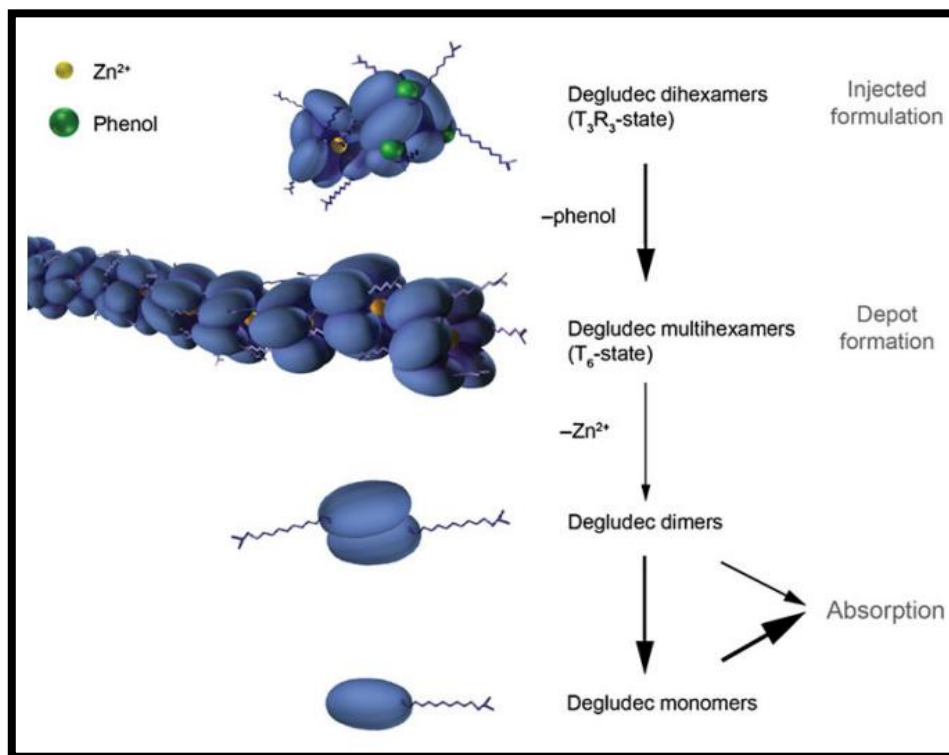


Figure 17 : Principe de libération de l'insuline degludec

2.5.2.3 L'insuline Peglispro

Peglispro : Insuline lispro pégylée par des PEG de haute masse moléculaire. Elle est actuellement en phase 3. Un PEG de 20kDa est relié à l'insuline diminuant son excrétion rénale et augmentant sa stabilité vis-à-vis de la dégradation enzymatique. Cette augmentation de masse moléculaire modifierait également sa distribution permettant une action préférentielle sur le foie plutôt que sur les muscles ou le gras. Ainsi les PEG rendraient cette insuline hépato spécifique (87)(88).

L'avantage de cette distribution vers le foie serait que cette insuline ne ferait pas gagner de poids ; une perte de poids significative a même été observée au cours des études cliniques dans le groupe sous peglispro. Mais cette distribution a également un inconvénient : l'augmentation de l'ALAT (transaminases hépatique) de raison inconnue. Deux hypothèses sont pour l'instant envisagées : une augmentation des lipides déposés dans le foie ou un effet secondaire hépatotoxique non identifiable avec les données actuelles (89)(90).

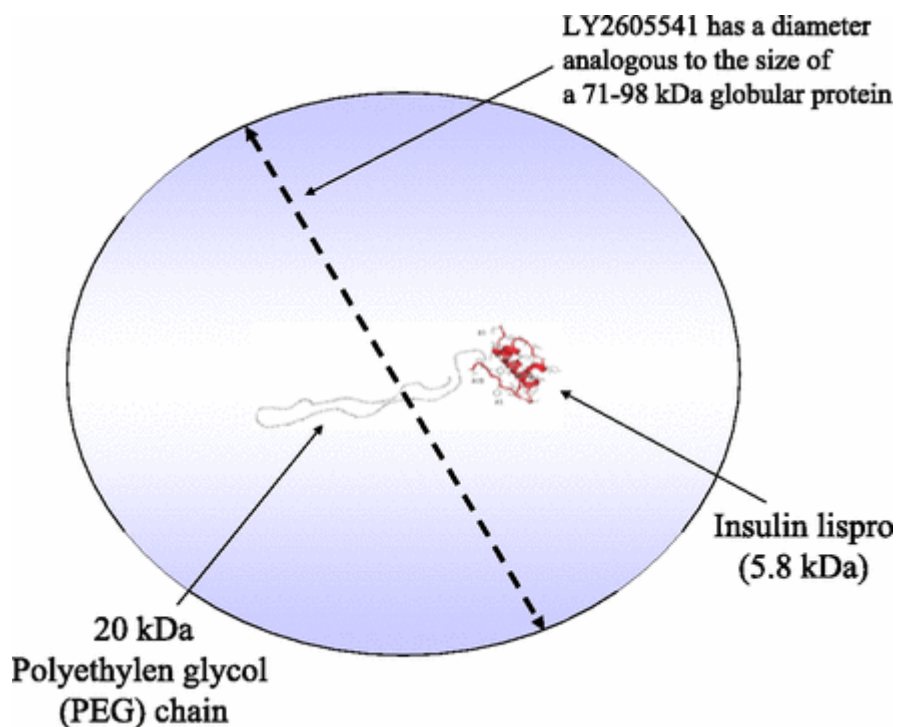


Figure 18 : Schéma de l'insuline Lispro. Les propriétés des PEG permettent à la molécule d'être très fortement hydratée, augmentant le rayon hydrodynamique de la molécule.

2.5.2.4 Une nouvelle insuline à inhaler : Afrezza®

L'insuline à inhaler (Afrezza®) récemment arrivée sur le marché américain (AMM approuvée fin juin 2014) et qui (91) devrait bientôt arriver sur le marché Européen. L'idée de cette formulation n'est pas une libération dans la paroi nasale mais une libération pulmonaire. Un nouvel excipient : le fumaril diketopiperazine (FDKP) permet de créer des microsphères appelées « Technosphères » qui atteindront la circulation pulmonaire et qui sont soluble au pH sanguin, permettant ainsi leur libération. L'insuline contenue dans ces microsphères est monomérique et reste dans la microsphère grâce à des interactions électrostatiques (92). Cette libération étant comparable à une injection IntraVeineuse (IV), l'insuline Afrezza® est donc une insuline ultrarapide. Cette technologie est différente de celle de l'Exubera® basée sur une formulation à base de mannitol, glycine, citrate et hydroxyde de sodium.

La principale raison de l'échec commercial de l'Exubera® serait dû au fait que cette insuline n'avait aucun réel avantage comparé aux insulines rapides ordinaires (93). Outre cet échec commercial, quelques suspicions de cancer pulmonaire ont été rapportées sans jamais avoir été prouvées. Une autre raison de son échec était son système d'inhalation qui était peu pratique à utiliser. En effet sa formulation nécessitait une mise en suspension de l'insuline dans l'air pour pouvoir effectuer un dosage précis. La formulation de l'Afrezza® lui permet d'avoir des tailles de particules plus homogènes et donc d'avoir un système d'inhalation plus petit. De plus la pharmacocinétique de l'Afrezza® est plus similaire à celle de l'insuline humaine, lui donnant un avantage de plus par rapport aux insulines déjà présentes sur le marché (94)(95).

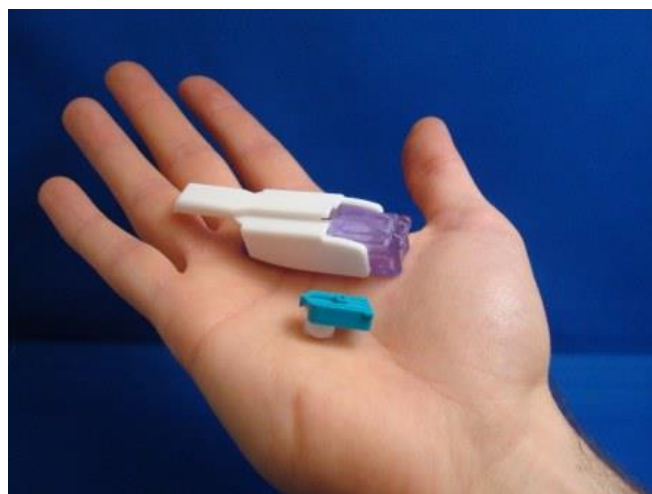


Figure 19 : Systèmes d'inhalations d'Exubera® et d'Afrezza® (Exubera à Gauche et Afrezza à droite).
On constate une différence de taille importante entre l'ancien et le nouveau système.

Enfin il existe différents types de pompes à insuline dont certaines miment l'action du pancréas en injectant des doses d'insulines en fonction de la glycémie. Ces systèmes étant complexes et surtout utilisés chez les diabétiques de type 1, ils ne seront pas évoqués davantage.

3 Traitements non insuliniques

3.1 Médicaments non insuliniques commercialisés en France

3.1.1 Antidiabétiques Oraux (ADO)

Tableau 9 : Les Antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action (96)(97)(98)(99)(100)(101). Ce tableau ne comprend que les antidiabétiques commercialisés en octobre 2014. Les sulfamides de deuxième génération ont une demi-vie moins longue que les sulfamides de première génération (qui ont une demi-vie de plusieurs jours). Le répaglinide peut être retrouvé sous le nom commercial de Pandin® dans d'autres pays.

DCI	Princeps et posologies	Classe	Mécanisme(s) d'action	Risque d'hypoglycémie
Metformine	Glucophage® (chlorhydrate de metformine à 500mg ; 800mg ou 1000mg) Stagid® (embonate de metformine à 700mg)	Biguanides	Insulino-stabilisateur. Mode d'action principal : stimulation des transporteurs du glucose au niveau des tissus sensibles à l'insuline (muscles et tissus adipeux). Hypothèse admise : inhibe les gènes responsables de la production de glucose dans le foie via l'activation de l'AMPK.	NON
Glibenclamide	Daonil® 5mg Daonil faible® 1,25mg	Sulfamides hypoglycémisants de 2ème génération	Augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas.	OUI
Glipizide	Glibenese® 5mg			
Glimépiride	Amarel® 1mg ; 2mg ; 3mg ; 4mg			
Gliclazide	Diamicron® 30mg ; 60mg LM Glydium® 30mg LM			
Répaglinide	Novonorm® 0,5mg ; 1mg ; 2mg			
Acarbose	Glucor® 50mg ; 100mg	Inhibiteurs de l'alpha glucosidase (IAG)	Inhibition compétitive des enzymes présentes dans les entérocytes de la bordure en brosse (enzymes nécessaires pour hydrolyser les oligo- et polysaccharides en monosaccharides afin de permettre leur absorption). Cela ralentit l'absorption des glucides, réduisant ainsi l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie post-prandiale.	NON
Miglitol	Diastabol® 50mg ; 100mg	Médicaments restaurant l'effet incrétine : Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)	La DPP4 inactive l'hormone incrétine (glucagon like peptide 1 ou GLP1). Cela empêche la dégradation de cette hormone qui stimule de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique, et exerce un effet anorexigène central.	NON
Sitagliptine	Januvia® 50mg ; 100mg			
Vildagliptine	Galvus® 50mg ; 100mg			
Saxagliptine	Onglyza® 2,5mg ; 5mg			

Cette liste a pu être établie entre autres grâce au site de l'EMA (Agence Européenne du Médicament), puisque depuis le 20 novembre 2005, tous les antidiabétiques demandant à entrer sur le marché d'un pays européen doivent avoir une AMM via une procédure centralisée. Ceci permet un accès plus rapide et plus équitable dans toute l'Europe aux nouvelles thérapies antidiabétiques (102).

Habituellement lors de la fabrication des médicaments, la pharmacopée Européenne impose des contrôles généraux (forme galénique, limites de concentrations autorisées...) et des contrôles pour chaque principe actif. Ainsi un comprimé contenant un principe actif X doit répondre aux exigences des monographies générales et de la monographie de la substance X. En tant qu'étudiant en pharmacie industrielle, il me semblait également important d'indiquer que la sitagliptine est le premier médicament qui bénéficiera d'une monographie de produit fini à pharmacopée Européenne. Ainsi, la sitagliptine disposera (sans doute dans la prochaine version de la pharmacopée) d'une monographie lui étant propre, ceci étant pour la Commission européenne de Pharmacopée, un premier pas vers l'augmentation de l'activité dans le domaine des normes qualité (103)(104).

3.1.2 Antidiabétiques injectables sauf insulines

Tableau 10 : Les antidiabétiques injectables non insuliniques et leurs mécanismes d'action (105)(106)

DCI	Principes	Classe	Mécanisme(s) d'action	Risque d'hypoglycémie
Liraglutide	Victoza® 6mg/ml	Médicaments restaurant l'effet incrétine : Analogues GLP1	Ce sont des médicaments résistant à la DPP4. Ils activent le récepteur du GLP-1 et exercent un effet incrétonomimétique. Il y a donc une stimulation de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline, inhibition de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique, et un effet anorexigène central.	NON
Exanétide	Byetta® 5µg ; 10µg			

3.1.3 Associations d'ADO commercialisées

Les ADO s'utilisent souvent en association pour agir en synergie et diminuer davantage la glycémie. Pour faciliter l'observance, des spécialités contenant 2 principes actifs ont déjà une AMM et sont commercialisées en France, tel que :

- Le Glucovance[®] : association de glibenclamide et de metformine
- Le Komboglyze[®] : association de saxagliptine et de metformine
- Le Velmetia[®] : association de sitagliptine et de metformine
- Le Janumet[®] : association de sitagliptine et de metformine
- L'Eucreas[®] : association de vildagliptine et de metformine

3.2 Traitements non commercialisés en France en 2014 sauf insulines

3.2.1 Médicaments n'étant plus commercialisés mais ayant une AMM européenne

Tableau 11 : Anciens antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action (66)(98)(99)(107)(108). Ce tableau contient les ADO ayant toujours une AMM mais n'étant plus commercialisés suite à une décision de l'ANSM ou du laboratoire les commercialisant. La pioglitazone reste commercialisée au niveau Européen car le CHMP considère que malgré une augmentation du risque de cancers de la vessie, le rapport bénéfice/risque reste positif dans la mesure où ces cas sont très rares et que la majorité des cancers sont des tumeurs superficielles peu invasives et ayant un taux de survie à 5 ans élevé. Le CHMP a quand même recommandé l'ajout de nouvelles contre indications et recommande une évaluation du risque de cancer de la vessie avant l'initiation du traitement (109).

DCI	Princeps	Classe	Mécanisme(s) d'action	Statut	Risque d'hypoglycémie
Pioglitazone	Actos®	Thiazolidi- ones ou Glitazones	<p>Fixation sur les récepteurs « peroxisome proliferator-activated receptors » (PPAR) gamma 1 ; gamma 2 et alpha 1 des cellules. Cette interaction induit la transcription de gènes qui provoquent : une augmentation des transporteurs du glucose, une diminution des acides gras libres, une amélioration de la signalisation à l'insuline...</p> <p>Dans l'ensemble la résistance à l'insuline diminue car il y a augmentation de l'absorption et de l'utilisation du glucose dans les organes périphériques ainsi qu'une diminution de la néoglucogenèse dans le foie.</p>	Suspension de commercialisation en juillet 2011 par l'ANSM uniquement	NON
Rosiglitazone	Avandia®			Suspension de l'AMM en septembre 2010 par l'EMA	
Carbutamide	Glucidoral®	Sulfamide de première génération	Augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas.	Arrêt de commercialisation en janvier 2012	OUI

3.2.2 Autres ADO en développement

Tableau 12 : Les futurs ADO (110)(111)(112)(113)(114)(115)(116)(117)(118)(119).

DCI	Princeps	Classe	Mécanisme(s) d'action	Statut	Risque d'hypoglycémie
Linagliptine	Trajenta®	Médicaments restaurant l'effet incrétine : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)	La DPP4 inactive l'hormone incrétine (glucagon like peptide 1ou GLP1). Cela empêche la dégradation de cette hormone qui stimule de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique, et exerce un effet anorexigène central.	AMM obtenue en juin 2012	NON
Alogliptine	Vipida®			AMM obtenue en septembre 2013	
Gemigliptine	Zemiglo®			AMM en Corée du Sud depuis 2012	
Anagliptine	Suiny®			AMM au Japon depuis 2012	
Tenegliptine	Tenelia®				
Lixisenatide	Lyxumia®	Médicaments restaurant l'effet incrétine : Analogues GLP1	Ce sont des médicaments résistant à la DPP4. Ils activent le récepteur du GLP-1 et exerce un effet incrétinomimétique. Il y a donc une stimulation de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline, inhibition de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique, et un effet anorexigène central.	AMM obtenue en février 2013	NON
Dulaglutide	Trulicity®			AMM en cours d'évaluation par l'EMA depuis novembre 2013 AMM aux Etats Unis depuis le 18 septembre 2014	
Albiglutide	Eperzan®			AMM en cours d'évaluation par l'EMA depuis Avril 2013 Avis favorable du comité scientifique de l'EMA (le CHMP) en janvier 2014.	

Dapagliflozine	Forxiga®	Inhibiteur sélectifs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)	Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. En inhibant le SGLT2, ces médicaments diminuent la réabsorption du glucose filtré. Cela augmente l'excrétion urinaire du glucose, ce qui diminue les concentrations plasmatiques du glucose.	AMM obtenue en novembre 2012	Très faible
Canagliflozine	Invokana®			AMM obtenue en novembre 2013	
Pramlintide	Symlin®	Analogues de l'amyline	L'amyline est synthétisée par les cellules bêta pancréatiques et sécrétée avec l'insuline en réponse à la prise de nourriture et elle a une action en synergie avec l'insuline. Au cerveau : induit une satiété et module l'appétit. A l'estomac : ralentit la vidange gastrique. Au foie : Supprime la sécrétion de glucagon post prandiale ce qui diminue la libération de glucose hépatique.	AMM aux états unis en mars 2005	NON

La gemigliptine est déjà commercialisée en Corée (120). L'avantage de la nouvelle classe de médicaments (inhibiteurs sélectifs du SGLT2) est qu'elle diminue la glycémie en utilisant un mécanisme complètement indépendant de la sécrétion d'insuline. Autres inhibiteurs SGLT-2 étudiés actuellement en phase 2 ou 3 : Ipragliflozin (abandonné en phase 2 en Europe mais vendu au Japon (121)), Tofogliflozin (phase 3), Empagliflozin (AMM en cours d'évaluation par l'EMA depuis avril 2013 (122)). D'autres inhibiteurs de SGLT2 sont en cours de développement (123) : Ertugliflozin (phase 2) ; Luseogliflozin (phase 3) ; LX4211 (phase 3). De même pour les analogues du GLP1 : Le Taspoglutide est en phase 3 (124) (avec de nombreux effets secondaires (125)) et le Semaglutide (126).

3.2.3 Nouvelles classes de médicaments en essai clinique

Tableau 13 : Nouvelles classes d'Antidiabétiques Oraux en essai cliniques (127)(128)(129)(130)

DCI	Nouvelle classe	Mécanisme(s) d'action	Statut
Iméglimine	Tétrahydrotriazines ou Glimines	L'iméglimine a un mécanisme d'action, ciblant la chaîne respiratoire mitochondriale. L'iméglimine agit sur les 3 défauts-clé du diabète de type 2, en inhibant la néoglucogénèse hépatique, en augmentant la recapture musculaire du glucose et en restaurant une sécrétion normale d'insuline.	Essais cliniques en phase 2
Balaglitazone	Glitazone de 2ème génération	Il s'agit d'une glitazone ayant moins d'effets indésirables que celles de première génération retirées du marché (moins d'effets sur la déminéralisation osseuse, la rétention urinaire et la prise de poids).	Essai cliniques en phase 3

On peut se demander si le balaglitazone malgré le retrait des glitazones pourrait être commercialisé en France. En effet la pioglitazone avait été retirée du marché Français car elle induisait une élévation du risque de cancer de la vessie (131).

Une autre molécule inhibitrice de l'AMPK est en développement par Poxel (laboratoire ayant mis au point l'Iméglimine). Aucune information sur celle-ci n'a été trouvée.

Les premiers résultats de phase 2 tendent à montrer que l'iméglimine serait aussi efficace que la metformine avec moins d'effets indésirables (119)(128).

3.2.4 Associations d'ADO non commercialisées en France mais ayant une AMM européenne

Les ADO s'utilisent souvent en association pour agir en synergie et diminuer davantage la glycémie. Pour faciliter l'observance, des spécialités contenant 2 principes actifs ont déjà une AMM tel que :

- L'Incesync[®] : association d'alogliptine et de pioglitazone
- Le Xigduo[®] : association de dapagliflozine et de metformine
- Le Competact[®] et le Glubrava[®] : association de pioglitazone et de metformine
- L'Efficib[®] ; l'Icandra[®] et le Zomarist[®] : association de vildagliptine et de metformine

- Le Jentaduet[®] : association de linagliptine et de metformine
- Le Ristfor[®] : association de sitagliptine et de metformine
- Le Vipdomet[®] : association d'alogliptine et de metformine
- Le Vokanamet[®] : association de canagliflozin et de metformine

3.2.5 Autres médicaments non commercialisés en France

Il existe d'autres médicaments dont la commercialisation n'est pas prévue sur le marché Français, notamment :

- Des biguanides :
 - La phenformine : retirée du marché Américain dans les années 70 par la Food and Drug Administration (FDA) car elle causait trop d'acidose lactique (132).
 - La buformine : les premières études sur cette molécule montrèrent qu'elle n'avait pas ou peu d'intérêt dans le traitement du diabète de type 2. Plus récemment d'autres études ont montré son efficacité (133)(134)(135).
- Des glitazones :
 - La troglitazone (Rezulin[®]) retirée du marché Américain car elle avait une trop forte toxicité hépatique(136).
 - La lobeglitazone (Duvie[®]) approuvée en Corée du Sud en 2013 (137)(138).
- Des sulfamides hypoglycémiants de première génération (139) :
 - Acetohexamide – Dymelor[®]
 - Chlorpropamide – Diabinese[®]
 - Tolazamide – Tolinase[®]
 - Tolbutamide – Orinase[®]
 - Metahexamide (140)
- Des sulfamides hypoglycémiants de seconde génération :

- Glibornuride – Glutril[®] (arrêt de commercialisation en décembre 2008) (141)
 - Gliquidone – Glurenorm[®] (142)
 - Glisoxepide (142)
 - Glyclopamide (142)
- Des glinides :
- Le Nateglinide (Starlix[®]) qui a une AMM européenne depuis avril 2001 mais qui n'est toujours pas commercialisé en France.
 - Le Mitiglinide ou meglitinide (Glufast[®]) commercialisé au Japon (143)(144).
- Un inhibiteur de l'alpha glucosidase : le Voglibose (Volix[®] ; Basen[®]) commercialisé pour l'instant en Asie (notamment au Japon : AMM depuis 1994 ; et en Inde : commercialisation depuis 2006) (145)(146).

3.3 Autres médicaments

3.3.1 Médicaments ayant une autre utilisation thérapeutique en France mais également reconnu comme antidiabétique par la FDA

Tableau 14 : Médicaments ayant une indication antidiabétique reconnue par la FDA (147)(148)(149)(150)(151)(152)(153).

DCI	Princeps	Mécanisme(s) d'action et indication en France.	Statut aux Etats Unis
Colesevelam	Cholestagel® Welchol®	Polymère non absorbé qui fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant leur réabsorption. Il est donc hypolipémiant et indiqué dans l'hypercholestérolémie primaire.	Utilisé pour le traitement du DT2 (y compris en gériatrie) AMM depuis janvier 2008
Bromocriptine	Cycloset® (Etats Unis) Parlodel® (France et Etats Unis)	Agoniste des récepteurs dopaminergiques : utilisation dans la maladie de Parkinson (comprimés de 2.5 à 10mg) et à faible dose (2.5mg seulement) pour inhiber ou prévenir la lactation après un accouchement ou une interruption de grossesse.	Utilisé pour le traitement du DT2 : AMM depuis mai 2009

L'indication du Cycloset® dans inhibition de la lactation post-partum a été retirée (153). Les dosages de la bromocriptine sont différents entre le Cycloset® : comprimés de 0,8 mg (1 à 6 comprimés 2h après le levé pour le traitement du diabète) et le Parlodel® 2,5mg à 10mg en France (154).

3.3.2 Améliorations pharmacologiques

En pratique, les analogues du GLP 1 sont encore peu utilisés et ont une place limitée dans la stratégie thérapeutique recommandée par la HAS avec une utilisation chez les personnes ayant un IMC élevé.

Le principal inconvénient des analogues GLP 1 est leur voie d'administration (sous cutanée), pouvant poser des problèmes d'observance, notamment chez des patients déjà sous insuline. Le Bydureon (exanétide LP) (155) a obtenu son AMM en juin 2011 et permet par sa forme LP, une seule injection par semaine. Il n'est pas encore commercialisé en France.

4 Les grandes études cliniques dans le diabète

4.1 Description générale des grandes études

Dans la littérature scientifique, 3 grandes études « interventionnelles » sont fréquemment cités :

- VADT : Veterans Affairs Diabetes Trial
- ACCORD : Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes : Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial
- ADVANCE : Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamiconN-MR Controlled Evaluation

Ces études comparent une population recevant un traitement visant à réduire l'hémoglobine glyquée de façon drastique (c'est le bras intensif) à une population recevant un traitement conventionnel acceptant des HbA1c plus élevées. Ces études ont permis d'évaluer la valeur de l'hémoglobine glyquée la plus adaptée aux patients diabétiques (156).

Tableau 15 : HbA1c cible et mesurée dans les principales études cliniques

Etude	Bras intensif		Bras conventionnel	
	Cible	Mesuré	Cible	Mesuré
ADVANCE	< 6,5 %	6,5 %	Non spécifié	7,3 %
ACCORD	< 6,0 %	6,4 %	7 à 7,9 %	7,5 %
VADT	< 6,0 %	6,9 %	< 9 %	8,4 %

Une 4ème étude « observationnelle » peut également s'ajouter aux précédentes : l'UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study. C'est une étude qui s'est étalée sur 20 ans sur environ 4000 patients.

Les études ayant été construites différemment, les populations incluses sont différentes comme le montre le tableau 16.

Tableau 16 : Données générales sur les populations des grandes études cliniques (157)(158)(159)(160)

	ACCORD	ADVANCE	VADT	UKPDS
Nombre de patients inclus	10 251	11 140	1 791	Environ 4000
Age moyen des patients	62	66	60	53
Hommes / Femmes en %	61/39	58/42	97/3	66/33
Durée de l'étude en année	3,5	5,0	5,6	20
IMC moyen (kg/m ²)	32,2	28,0	31,3	27,5
Critères d'inclusion	- HbA1c > 7,5% - âge > 40 ans et antécédent cardiovasculaire - âge > 55ans et présence de facteurs de risques cardio vasculaire	- Pas de critère d'HbA1c - âge > 55 ans - Antécédent de traitement micro et macro vasculaire ou 1 facteur de risque cardio vasculaire	- Echec du traitement ADO ou insuline - Vétérans	- Diabète récemment diagnostiqué sans symptômes liés à l'hyperglycémie
Critères d'exclusion		- HbA1c < 6% - Indication d'insulinothérapie dès le début de l'étude	- HbA1c < 7,5% Evènement cardiovasculaire dans les 6 mois précédant l'étude IMC > 40 Créatinine > 141 µmol/L ALAT élevée	

4.2 Résultats des grandes études

Study	Microvascular		CVD		Mortality	
	Initial trial	Long-term follow-up	Initial trial	Long-term follow-up	Initial trial	Long-term follow-up
UKPDS ^{68,79}	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT/EDIC ^{76,77}	↓	↓	↔	↓	↔	↔
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ^{73,78}	↓		↔		↑	
ADVANCE ⁷⁵	↓		↔		↔	
Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) ⁷⁴	↔		↔		↔	

■ Initial trial ■ Long-term follow-up

Figure 20 : Résumé des résultats des 4 grandes études pour une thérapie intensive (161) CVD : Maladie cardiovasculaire ou complication macroangiopathique Les résultats de l'étude : DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions) diffèrent des autres études car ils concernent le diabète de type 1 (162).

Dans l'ensemble on remarque qu'une thérapie intensive a l'avantage de diminuer les complications microangiopathiques (Microvascular), mais n'a pas d'effet sur les complications macroangiopathiques (CVD) pour les 3 études interventionnelles. Cependant on peut observer la mortalité augmenter dans l'une de ces études. Cette surmortalité dans un groupe pour l'étude ACCORD a conduit à arrêter le bras intensif en février 2008 et à passer tout le monde avec une thérapie conventionnelle jusqu'à la fin de l'étude (en juin 2009) (163).

Les autres différences observables seraient dues aux critères d'inclusion des patients qui diffèrent selon les études (164).

4.3 Conclusion sur ces études

Ces études ont permis de réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement intensif pour les patients diabétiques. Une méta analyse de ces 4 études (164) a montré qu'un traitement intensif offrait à court et moyen terme un bénéfice faible mais significatif sur les maladies cardiovasculaires. Cependant la mortalité (d'origine cardiovasculaire ou non) n'est pas modifiée. L'effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires est principalement représenté par une réduction des infarctus du myocarde (IDM) de 15% (165).

Ces résultats ont permis aux sociétés savantes et aux autorités publiques d'établir de nouvelles recommandations sur les stratégies thérapeutiques à mettre en place dans le contrôle du diabète de type 2.

5 Mise en œuvre du traitement

5.1 La surveillance glycémique

Cette surveillance glycémique permet une meilleure adaptation du traitement et est absolument nécessaire dans le diabète de type 1. Dans le cas d'un diabète de type 2, il est recommandé par les sociétés savantes d'effectuer une éducation thérapeutique dès le diagnostic en précisant que le recours à l'insuline n'est qu'une évolution naturelle de la maladie et non un signe d'échec de réponse aux traitements (166).

La réaction permettant d'évaluer la glycémie via un lecteur de glycémie repose sur l'oxydation du glucose sanguin par la glucose oxydase contenue dans la partie réactive des bandelettes. Une bandelette sur laquelle une goutte de sang a été déposée est insérée dans un lecteur glycémique où des électrodes mesurent directement les électrons produits par la glucose oxydase lors de l'oxydation du glucose. Le courant électrique produit étant proportionnel à la glycémie, cela permet de la mesurer (167). Ces appareils sont rapides et indiquent la valeur de la glycémie en moins de 30 secondes.

Le recueil du sang est un geste infirmier que le patient peut apprendre par exemple dans le cadre d'une éducation thérapeutique. On parle alors d'AutoSurveillance Glycémique (ASG). A l'hôpital, en gériatrie, ce geste reste souvent pratiqué par les infirmières ; des systèmes autopiqueurs sécurisés sont donc utilisés pour éviter tout risque d'accident d'exposition au sang (AES).

La surveillance glycémique est courante dans le diabète de type 1 et l'est moins dans le diabète de type 2 non insulino requérant. Pourtant la HAS préconise son utilisation dans le diabète de type 2 comme outil d'éducation thérapeutique et lors de l'utilisation d'insulinosécréteurs (168).

Indications dans le diabète de type 2	Rythme d'ASG suggéré (dans les cas où cette surveillance est indiquée)
Insulinothérapie en cours	<ul style="list-style-type: none"> ■ Au moins 4 par jour si l'insulinothérapie comprend plus d'une injection d'insuline par jour ■ 2 à 4 par jour si elle n'en comprend qu'une Objectifs glycémiques : <ul style="list-style-type: none"> • avant les repas, 70 à 120 mg/dL ; • en post-prandial (2 heures après le repas) : < 180 mg/dL.
Insulinothérapie prévue à court ou moyen terme	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 à 4 par jour
Traitement n'atteignant pas l'objectif glycémique	<ul style="list-style-type: none"> ■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum comme outil d'éducation du patient, pour démontrer l'effet de l'activité physique, de l'alimentation et du traitement médicamenteux.
Traitement par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques)	<ul style="list-style-type: none"> ■ De 2 par semaine à 2 par jour au maximum ASG à réaliser au moins deux jours par semaine, à des moments différents de la journée, pour affirmer une hypoglycémie et adapter si besoin la posologie des médicaments.

Figure 21 : Recommandations sur l'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2

L'autosurveillance étant couramment pratiquée, grâce à l'évolution des technologies et à la concurrence que se livrent les fabricants, la tendance va vers la miniaturisation des lecteurs de glycémie.

Des techniques innovantes sont en cours d'expérimentation.

C'est dans ce cadre, que Google[®] s'est associé à Novartis[®] pour se lancer sur ce marché en effectuant de la recherche sur des lentilles de contact mesurant la glycémie et capable de transmettre la glycémie à un smartphone ou un ordinateur (169)(170)(171). Certaines difficultés seront notamment à surmonter par ce système pour être approuvé par la FDA et les organismes Européens. En effet, la vitesse de variation des taux de glucose sont différents dans l'œil et le sang, ce qui ne permettrait pas d'identifier une hypoglycémie (172).



Figure 22 : Lentille de contact de suivi glycémique "Smart Lenses"

Par ailleurs, des implants sous cutanés existent déjà mais ne sont pas validés en réanimation.

Notre étude n'étant pas ciblée sur les traitements insuliniques, il n'est pas opportun de réaliser une revue exhaustive des systèmes existant pour la mesure de la glycémie capillaire.

5.2 L'utilisation de l'insuline

A l'exception de l'Apidra® qui peut être administrée par voie intraveineuse, toutes les insulines s'administrent par la voie Sous Cutanée (SC). Les sites d'injection en sous cutané sont :

- Les bras
- Les cuisses
- L'abdomen
- Les fesses

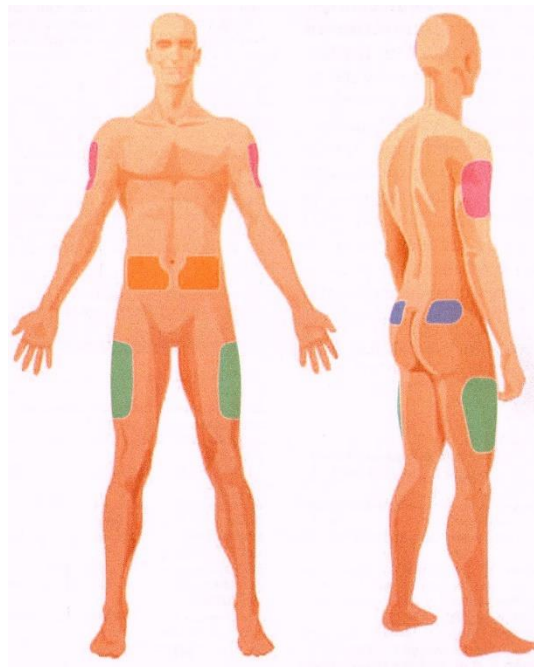


Figure 23 : Les sites d'injection sous cutané

Un groupe d'experts a défini des recommandations concernant l'injection de l'insuline (166) :

- Inspecter le site d'injection
- Changer le site d'injection si celui-ci présente des signes d'inflammation, d'œdème, d'infection, ou de lipodystrophie (anomalie de la distribution du tissu adipeux, notamment de lipohypertrophie : accumulation de tissu adipeux)

- Les injections doivent être faites sur un site d'injection propre, avec des mains propres
- Le site d'injection doit être désinfecté s'il n'est pas propre ou si le patient est dans un lieu où les injections peuvent facilement se propager (ex : l'hôpital)
- La désinfection du site d'injection n'est habituellement pas requise en dehors d'un lieu institutionnel

En dehors de l'utilisation de seringues plus petites, une rotation de point d'injection sur le site d'injection est recommandée.

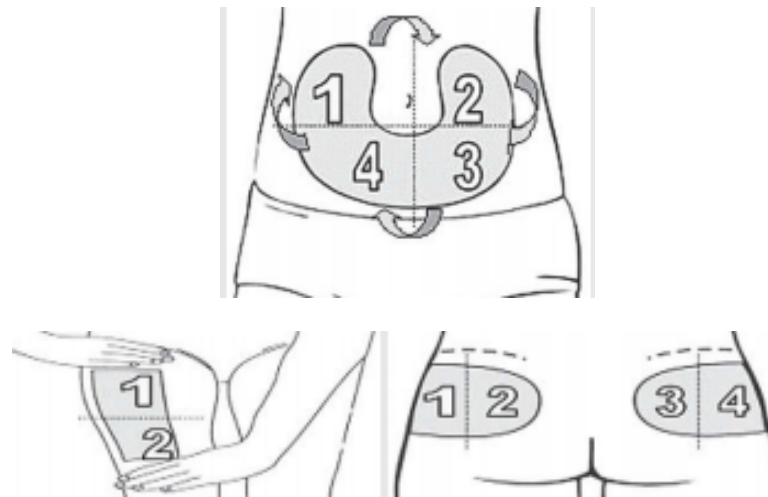


Figure 24 : La rotation des points d'injection

L'injection devant être faite en sous cutané, d'autres recommandations ont également été rédigées (166) :

- Les aiguilles de 4 ; 5 et 6 mm et plus particulièrement les aiguilles de 4 mm, peuvent être utilisées chez tous les patients, y compris les obèses, et ne nécessitent pas la réalisation d'un pli cutané.
- Les patients utilisant déjà des aiguilles de taille supérieure ou égale à 8mm doivent faire un pli cutané ou faire l'injection avec un angle de 45°.
- Chaque site d'injection doit être examiné individuellement et une décision sur la nécessité d'effectuer un pli cutané ou non doit être communiquée au patient par écrit. Le pli cutané est nécessaire lorsque la distance estimée entre la surface de la peau et le muscle est inférieure à la taille de l'aiguille.

- Chaque patient doit apprendre à effectuer ce geste à l'instauration de l'insulinothérapie

- La peau ne doit pas être pressée trop fortement au point de la blanchir ou de causer une douleur

- La séquence optimale devrait être :

1 – Faire le pli cutané

2 – Injecter l'insuline à un angle de 90° par rapport à la surface de la peau pliée

3 – Laisser l'aiguille dans la peau environ 10 secondes après avoir entièrement enfoncé le piston (lorsque l'on utilise un stylo à insuline)

4 – Enlever l'aiguille de la peau

5 – Lâcher la peau

6 – Retirer l'aiguille usée

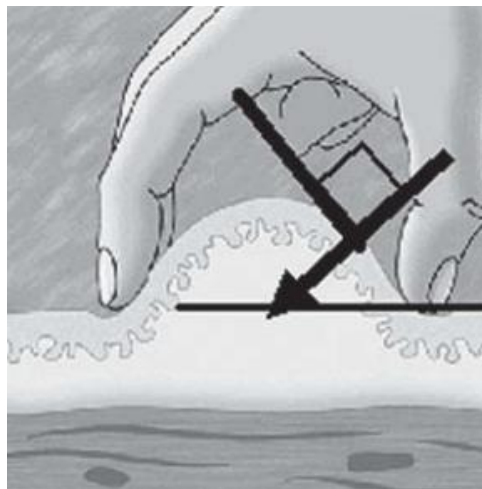


Figure 25 : Angle d'injection recommandé lors de la réalisation du pli cutané

Il est également précisé que le pli cutané s'effectue en utilisant le pouce et l'index (avec possibilité d'utiliser le majeur), car l'utilisation de l'ensemble de la main risque de lever le muscle.

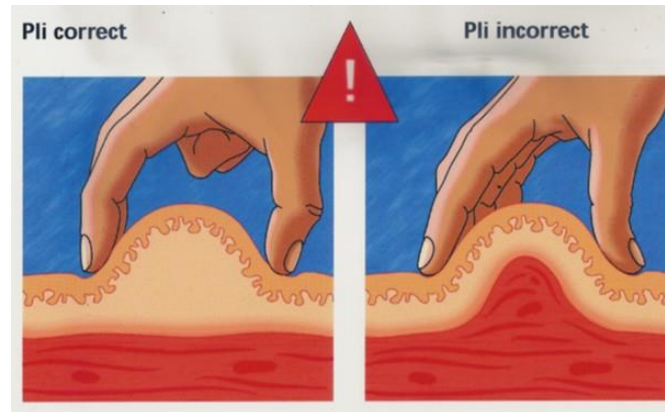


Figure 26 : Position de la main pour le pli cutané

Enfin un patient traité par insulinothérapie présente un risque élevé d'hypoglycémies, c'est pourquoi des professionnels de santé recommandent aux diabétiques d'avoir (173) :

- toujours sur soi : le traitement d'un malaise hypoglycémique. (2 à 3 morceaux de sucre, ou du jus de fruit, un soda... Ce sont des sucres rapides permettant la disparition des symptômes en 5 à 10 minutes)

- dans le bas de son réfrigérateur : le traitement d'un pré-coma ou d'un coma : une ampoule de Glucagen® : glucagon permettant de libérer les réserves de sucres du foie. Le glucagon agit en 10 à 15 min et même en cas d'hyperglycémie, une injection de Glucagen® n'a pas d'effet néfaste et doit donc être utilisée même en cas de doute sur l'origine des symptômes.

5.3 La prise en charge par ADO

Cet aspect de la prise en charge est détaillé avec la présentation des stratégies thérapeutiques, Cf chapitre suivant.

III Les stratégies thérapeutiques recommandées dans le diabète de type 2

Des recommandations ont été établies par divers organismes :

- Des sociétés savantes : ADA (American Diabetes Association), l'EASD (Association Européenne pour l'Etude du Diabète).

- Des autorités publiques : la HAS

Compte tenu de son actualité, nous avons choisi le référentiel HAS pour notre étude.

En janvier 2013, la HAS (6) a défini de nouvelles stratégies du contrôle glycémique du diabète de type 2. Nous ne retiendrons que les recommandations applicables à un audit clinique dans un hôpital gériatrique. Nous avons donc exclu les recommandations concernant :

- La femme enceinte
- L'adaptation posologique lors de l'instauration du traitement (car notre étude se fait sur un traitement déjà établi)
- L'adaptation posologique de l'insuline et son autosurveillance glycémique (car notre étude concerne les ADO)
- La coordination entre médecin généraliste et endocrinologue

Les recommandations concernant les patients de plus de 75 ans sont les plus importantes au sein de notre hôpital gériatrique. Cependant certains patients de l'hôpital ont moins de 75 ans. Nous sommes donc contraints de prendre en compte également les recommandations se référant au sujet de moins de 75 ans.

Nous avons pris en compte pour notre étude les recommandations de la HAS ou parties de recommandation citées ci-après (6).

1 Les objectifs cibles

1.1 Patients diabétiques de type 2 (cas général) :

Recommandation 1 : *L'objectif du contrôle glycémique doit être individualisé selon le profil du patient. Il convient :*

- *d'expliquer le choix de l'objectif et de s'accorder avec le patient dans le cadre d'une éducation thérapeutique ;*
- *d'encourager la personne à atteindre et maintenir son objectif individualisé ;*
- *de mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, notamment les mesures hygiéno-diététiques ;*
- *de réévaluer l'objectif et/ou les moyens :*
 - *si les effets secondaires (dont les hypoglycémies et la prise de poids) ou les efforts fournis altèrent sensiblement la qualité de vie,*
 - *si le profil clinique du patient se modifie ;*
- *d'informer la personne ayant une HbA1c au-delà de l'objectif fixé qu'une diminution de l'HbA1c vers sa cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices pour sa santé.*

En cas de difficulté sur la définition de l'objectif glycémique, un avis spécialisé (endocrinologue, gériatre...) devrait être demandé.

Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas.

Recommandation 2 : *Pour la plupart des patients diabétiques de type 2 : une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.*

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- *dont le diabète est nouvellement diagnostiqué,*
- *ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans,*
- *ET sans antécédent cardio-vasculaire,*

un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé, 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 (cf. recommandation n° 16).

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- *avec une 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,*

Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.

1.2 Patients âgés

Actuellement, il est usuel en médecine et en gériatrie de considérer une personne comme âgée à partir de 75 ans. Trois catégories de personnes âgées peuvent être individualisées en fonction de leur état de santé après 75 ans :

- *les personnes dites « vigoureuses » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes ;*
- *les personnes dites « fragiles » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation ;*

- *les personnes dites « malades » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.*

Les préoccupations de prise en charge chez les personnes âgées sont en partie liées aux risques d'hypoglycémies sévères. Le risque d'hypoglycémie peut être majoré par les troubles cognitifs, une mauvaise alimentation et la clairance pharmacologique diminuée. De plus, le bénéfice d'un contrôle glycémique strict est pondéré par l'espérance de vie plus brève.

Recommandation 3 : C'est cette recommandation qui nous sera le plus utile en gériatrie.

Les personnes âgées dites « vigoureuses » et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes.

Pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% est recommandée.

Pour les personnes âgées dites « malades », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9 % sont recommandés.

1.3 Patients ayant un antécédent cardio-vasculaire connu

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- *infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ;*
- *atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire 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).*

Recommandation 4 :

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé.

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, un objectif inférieur ou égal à 8 % est recommandé.

1.4 Patients avec une insuffisance rénale :

Recommandation 5 :

Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique modérée (stades 3A et 3B), une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée.

Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stades 4 et 5), une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.

2 Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Recommandation 9 :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.

Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées qui seront augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à l'atteinte de l'objectif. Ils devront être pris selon les règles pharmacologiques de prescription (horaire par rapport aux repas, nombre de prises, etc.).

Certaines recommandations prévoient plusieurs options thérapeutiques non hiérarchisées. Dans ce cas, et si le profil du patient le permet, le traitement le moins coûteux doit être privilégié.

La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois – plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires) en portant une attention particulière à l'observance. Un traitement ne doit pas être maintenu chez un patient non répondeur ; il sera remplacé par un médicament d'une autre classe thérapeutique recommandée.

Recommandation 10 :

Dans tous les cas, il est recommandé d'informer le patient des avantages et inconvénients des traitements proposés et de tenir compte de leur acceptabilité. Lors de l'introduction d'un médicament susceptible d'induire des hypoglycémies, il est important d'apprendre au patient à prévenir, identifier et prendre en charge une hypoglycémie.

Recommandation 11 :

En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie. En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Dans cette situation, lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra être amené à passer d'une bithérapie à une monothérapie voire à l'arrêt du traitement, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.

Recommandation 12 :

Il n'est pas recommandé d'associer deux médicaments de même mécanisme d'action.

Par conséquent, il est inutile d'associer un glinide et un sulfamide hypoglycémiant.

Un résumé simplifié des recommandations suivantes est dans la partie III 6.

2.1 Monothérapie

Recommandation 13 :

Il est recommandé de prescrire la metformine en première intention.

Recommandation 14 :

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

Recommandation 15 :

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, d'autres alternatives sont possibles :

- *répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ;*
- *inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.*

Le profil de patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-4 est proche de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alphaglucosidases. Cependant il n'y a pas suffisamment de recul sur leurs effets à long terme. Par ailleurs, ces molécules ne sont pas remboursées en monothérapie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-4 ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, après avis d'un diabétologue ; le patient doit être informé de l'absence de remboursement.

Recommandation 16 :

Pour les patients dont l'objectif est un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % (cf. recommandation n°2), la monothérapie doit reposer sur la metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs des alphaglucosidases peuvent être envisagés. Si l'objectif n'est pas atteint malgré cette monothérapie, l'objectif doit être redéfini avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7%.

2.2 Bithérapie

2.2.1 Bithérapie suite à une monothérapie par metformine

Recommandation 17 :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

Recommandation 18 :

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c6 :

- association metformine + répaglinide si irrégularité de la prise alimentaire ;*
- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;*
- association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.*

- Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c :

- association metformine + insuline ;*
- association metformine + analogues du GLP-1 si $IMC \geq 30$ ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.*

- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + insuline ;*

- *association metformine + analogues du GLP-1 si IMC \geq 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.*

2.2.2 Bithérapie suite à une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant

Recommandation 19 :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée), les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c :

- *association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,*
- *association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.*

- si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c :

- *association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;*
- *association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC \geq 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.*

- en cas d'échec de la bithérapie orale :

- *association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;*
- *association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC \geq 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.*

2.2.3 Bithérapie suite à une monothérapie par un autre antidiabétique

Recommandation 20 :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteurs des alphaglucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4 (metformine et sulfamide hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

2.3 Trithérapie

Recommandation 21 :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases;*
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.*

- si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;*
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC \geq 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.*

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;*

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si $IMC \geq 30$ ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

2.4 Insulinothérapie

Recommandation 22 :

L'instauration d'une insulinothérapie est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle doit être accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique et faire l'objet d'un apprentissage. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie ;
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide sera adaptée si besoin en fonction du schéma insulinique ;
- les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des alphasglucosidases seront arrêtés ;
- l'association insuline + analogues du GLP-1 relève d'un avis spécialisé⁹.

La quadrithérapie ne se justifie pas en général.

3 Patients de plus de 75 ans

Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte au cours de la prise en charge des personnes âgées : altération de la fonction rénale, polymédication, risque élevé d'hypoglycémie et conséquences plus délétères de l'hypoglycémie, risque de dénutrition.

Recommandation 27 :

Si la situation le permet (pour les personnes dont la fonction rénale n'est pas altérée et pour lesquelles la sécurité de la prise médicamenteuse est assurée) : la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution.

Dans cette population, lorsque les sulfamides hypoglycémisants ne peuvent être utilisés, les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être une alternative aux sulfamides, en bithérapie avec la metformine.

Recommandation 29 :

En cas de situation aiguë contre-indiquant temporairement les ADO (par exemple déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle), ceux-ci doivent être interrompus, avec une surveillance accrue de la glycémie et un recours éventuel à l'insuline le temps de l'épisode.

Recommandation 30 :

En cas de situation à risque de déséquilibre du diabète (par exemple un épisode infectieux), une surveillance accrue de la glycémie et le recours éventuel à l'insuline sont recommandés.

Recommandation 31 :

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées du fait d'une expérience clinique limitée.

4 Patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu

Recommandation 32 :

Le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

5 Patients ayant une insuffisance rénale chronique

Recommandation 34 :

Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73m² ; stades 3A et 3B), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. Les traitements doivent être adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'insuffisance rénale : la posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine (cf. annexe 2 des recommandations), et une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses.

Recommandation 35 :

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² ; stades 4 et 5), les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée.

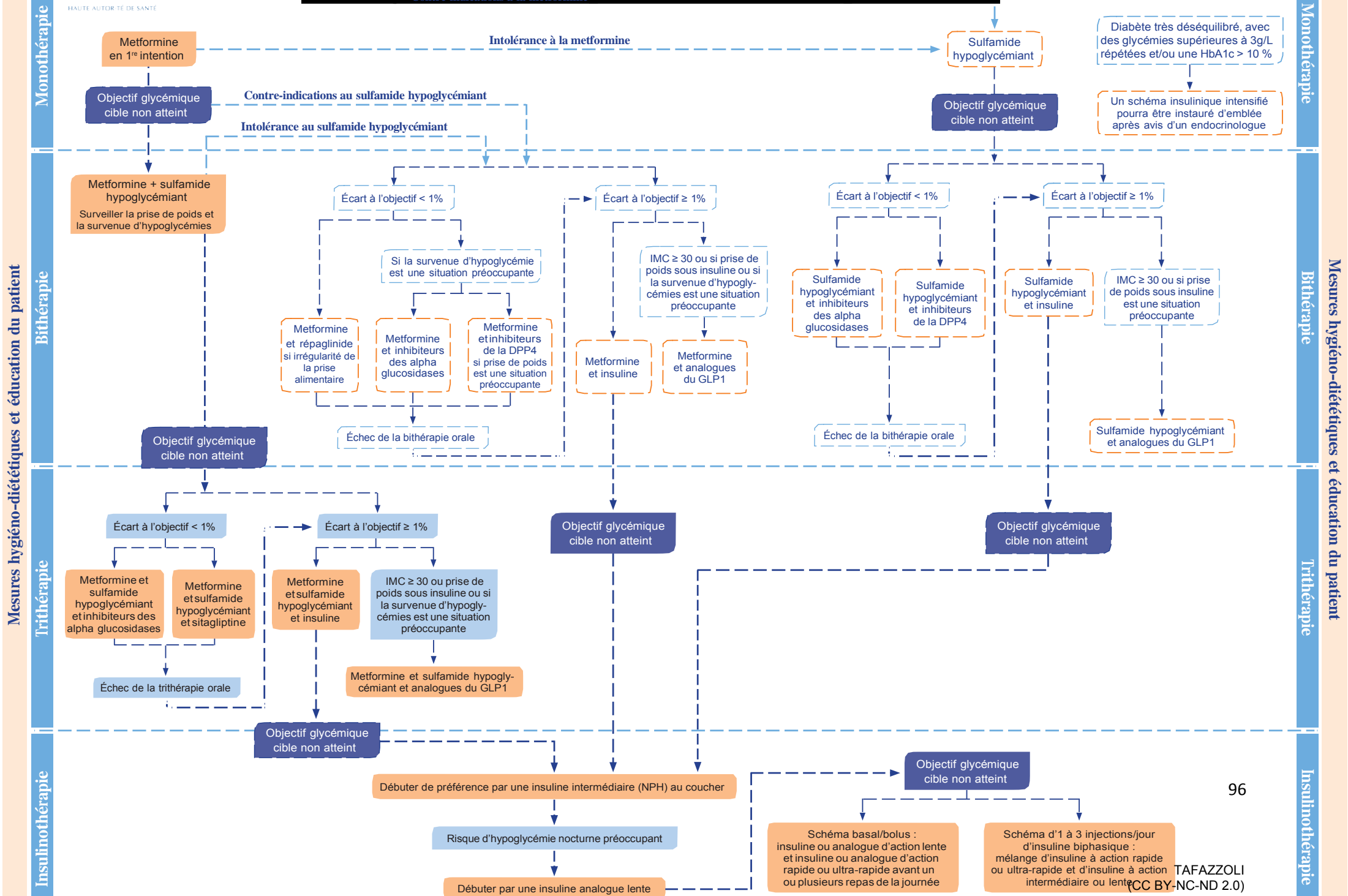
Annexe des recommandations : Prescription de metformine chez le patient insuffisant rénal chronique (lettre ANSM, septembre 2012)

Concernant l'utilisation de la metformine chez ces patients, la pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ($\leq 1\ 500$ mg/j) est, le plus souvent, suffisante en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m². (...)

Compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la survenue d'une acidose lactique, l'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Ces mesures de prudence sont encore plus nécessaires chez les patients susceptibles de présenter des variations rapides de leur débit de filtration glomérulaire, notamment chez les sujets âgés et en cas de traitement diurétique ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste de l'angiotensine II.

6 Stratégie thérapeutique recommandée par la HAS



Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Monothérapie

Monothérapie

Bithérapie

Bithérapie

Trithérapie

Trithérapie

Insulinothérapie

Insulinothérapie

PARTIE ORIGINALE

1 Contexte de l'étude

La population âgée est particulièrement exposée aux traitements antidiabétiques. Face à l'apparition de nouvelles classes médicamenteuses et l'apparition de nouvelles recommandations HAS, l'arsenal thérapeutique et les méthodes de lutte contre les complications du diabète ont été profondément modifiés. Présentés comme plus sécuritaires, les nouvelles classes médicamenteuses notamment les gliptines devraient donc logiquement être de plus en plus prescrites chez le sujet âgé.

Ainsi, compte tenu des données précédemment développées dans la partie bibliographie, et devant le nombre croissant de prescriptions pour le diabète de type 2 au CHG du Mont d'Or et de leur hétérogénéité, il est apparu nécessaire de faire le point au sein de notre population. Le but de cette étude était donc de vérifier ce ressenti par une évaluation des pratiques professionnelles via un audit clinique des prescriptions et ainsi de proposer des mesures d'amélioration sur des points ciblés.

2 Objectifs

Cet audit a donc pour objectif :

- d'évaluer la conformité des pratiques de prescription des antidiabétiques au sein de la population âgée,
- d'évaluer l'adaptation du traitement selon la fonction rénale
- d'évaluer la sévérité du traitement par rapport à l'état du patient
- de collecter les événements indésirables (hypoglycémies notamment) observés en lien avec ces traitements,
- de construire une « boîte à outil » de bon usage des antidiabétiques oraux, au vu des pratiques observées et évaluées au cours de l'audit, à l'usage des prescripteurs et des pharmaciens de l'établissement.

3 Matériel et méthodes

3.1 Cadre de réalisation de l'étude

L'audit a été réalisé au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or. Géographiquement, l'établissement se répartit en 2 sites distants de 15 km : le site principal d'Albigny sur Saône et celui de Chasselay. De structure pavillonnaire, l'hôpital dispose, en 2014, de 632 lits répartis en 20 lits de Médecine Gériatrique (MG), 178 lits de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), et 85 lits de Soins de Longue Durée (SLD) et 349 lits de cure médicale (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes : EHPAD). L'établissement est organisé en 4 secteurs médicaux.

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dispose d'une localisation centrale favorable à son activité, du moins pour le site d'Albigny sur Saône. Depuis 2002, le circuit du médicament au sein de l'établissement est informatisé, de la prescription à l'administration, à l'aide du logiciel GENOIS®. L'informatisation résulte de la décision de mettre en place la dispensation nominative ; l'organisation retenue est une dispensation nominative, centralisée, hebdomadaire pour tous les services sauf pour les 20 lits de Médecine Gériatrique pour lesquels la dispensation a lieu 3 fois par semaine. L'analyse pharmaceutique ainsi rendue possible, est réalisée quotidiennement ; les pharmaciens analysent et valident chaque entrée et toute modification de prescription.

Les nouveaux antidiabétiques notamment les gliptines ne sont pas référencés au livret thérapeutique de l'établissement car cette classe n'a pas encore été étudiée à la Commission du Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

3.2 Méthodologie

3.2.1 Introduction : choix de la méthode

La méthode choisie est l'Audit clinique selon la méthodologie de la HAS car (174)(175) :

- Elle est applicable sur des thématiques variées
- Il s'agit d'une méthode de première intention, applicable aisément même avec des moyens limités
- Une comparaison directe de la pratique observée avec les recommandations peut être effectuée

Il s'agit d'une méthode d'évaluation des pratiques, de première intention, qui permet à l'aide d'un nombre limité de critères, de comparer ses pratiques à des références reconnues, en vue de les améliorer.

L'audit clinique, après une phase d'évaluation et de diagnostic de la situation, permet de mettre en place des actions d'amélioration, et d'en mesurer les effets lors d'une seconde étape de mesure.

Les critères d'évaluation retenus doivent s'appuyer sur des recommandations de grade élevé (à haut niveau de preuve) ou sur un fort consensus professionnel : ils représentent un potentiel d'amélioration des pratiques cliniques et organisationnelles et ils sont orientés vers la sécurité du patient.

L'Audit Clinique Ciblé permet de répondre à la référence 46 de la deuxième procédure d'accréditation : « évaluation de la qualité de la prise en charge par pathologie ou problème de santé ».

L'Audit Clinique Ciblé s'articule donc en 4 étapes (174)(175) :

- la préparation ; qui se définit en pratique par le choix du thème de l'Audit Clinique Ciblé, mais aussi par le choix des critères, de la méthode de mesure à travers la construction de fiches de recueil de données ou de grilles d'évaluation.
- l'évaluation ; qui peut être soit prospective par auto-évaluation des professionnels, soit rétrospective par analyse de dossier du patient. Elle consiste à recueillir les données avec les documents élaborés lors de l'étape de préparation, ainsi que de les évaluer en fonction des référentiels grâce aux critères choisis.

- Les actions d'amélioration; qui doivent être choisies pour leur caractère concret, leur facilité de mise en œuvre et le gain espéré.
- La réévaluation ; elle correspond à une 2^{ème} étape de mesure, et permet ainsi d'apprécier les progrès accomplis. Elle peut nécessiter la poursuite des actions d'amélioration.

3.2.2 Choix du thème

Le choix du thème a déjà fait l'objet d'un long développement mais il est rappelé ici afin de présenter l'ensemble des étapes de la démarche de l'Audit Clinique.

Les antidiabétiques oraux ont été choisis comme thème d'évaluation pour plusieurs raisons :

- Ils comportent de nouvelles classes thérapeutiques, encore mal connues des prescripteurs et des pharmaciens ;
- La population âgée est une des principales « consommatrices » de traitements antidiabétiques;
- Les recommandations des instances officielles telles que la Haute Autorité de Santé et les sociétés savantes sont très récentes et mal connues.

3.2.3 Choix de la population

On prend pour échantillon la totalité des patients hospitalisés au CHG du Mont d'Or, présents un jour donné. L'ensemble des services de l'établissement est concerné (MG, SSR, SLD, EHPAD).

L'échantillon a été partagé en 2 groupes :

- Les patients ayant au moins un traitement antidiabétique
- Les patients non traités pour un diabète

Puis le groupe des patients traités pour un diabète a été divisé en 3 sous-groupes :

- Les patients recevant uniquement des ADO
- Les patients recevant des ADO et de l'insuline
- Les patients recevant de l'insuline seulement

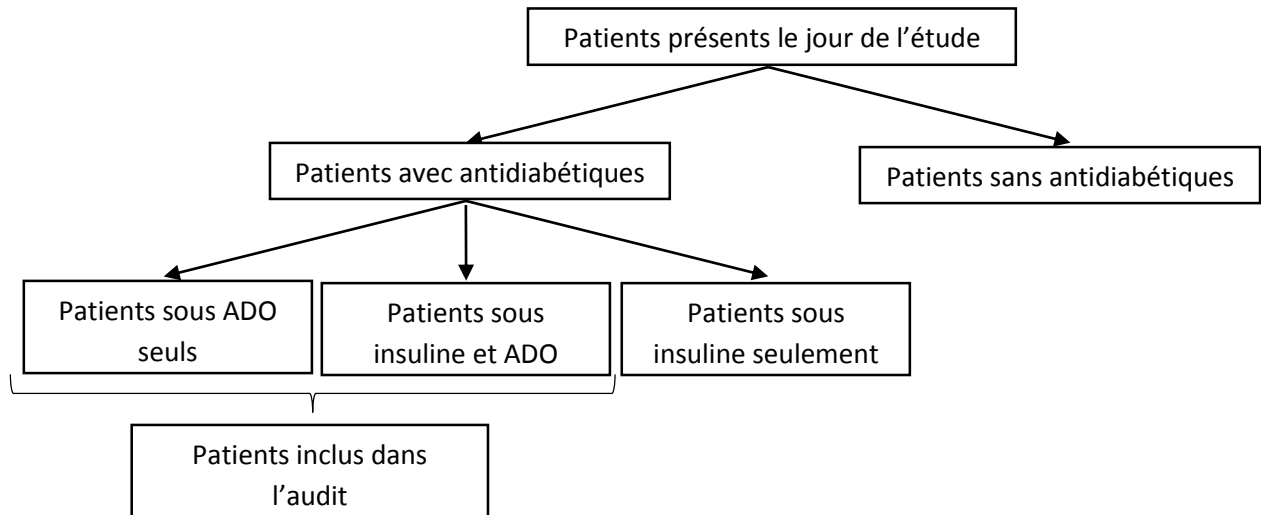


Figure 27 : Description des populations incluses et non incluses dans l'étude

Cette première recherche de patients s'est faite grâce au logiciel GENOIS®. Les ordonnances de tous les patients présents le jour de l'étude ont été imprimées et il a été recherché tous les traitements du DT2 actuellement commercialisés (voir partie bibliographique).

3.2.4 Choix des référentiels

Pour établir le référentiel de l'étude, une synthèse des données extraites des sources suivantes a été réalisée :

- Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP).
- Les recommandations d'une instance officielle : La HAS. Les recommandations des sociétés savantes étant similaires, elles n'ont pas été prises en compte.

3.2.5 Choix de la méthode pour l'évaluation de la fonction rénale

Face à une population âgée ayant une fonction rénale abaissée et à l'utilisation d'ADO majoritairement éliminés par voie rénale, il est apparu nécessaire de choisir une méthode pour l'évaluation de la fonction rénale.

D'après la HAS, pour l'estimation de la clairance de la créatinine (176) :

Aucune équation n'est actuellement validée dans certaines populations :

- patients âgés > 75 ans ;
- poids extrêmes et variations de la masse musculaire

Cependant, plusieurs formules sont proposées :

3.2.5.1 La formule CKD EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

L'évaluation de la clairance rénale par la formule CKD-EPI se fait en fonction du sexe, de l'ethnie et de la valeur de la créatinine par les formules (177) :

Elle peut être exprimée en une seule équation par :

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

$$\kappa = 0.7 \text{ if female}$$

$$\kappa = 0.9 \text{ if male}$$

$$\alpha = -0.329 \text{ if female}$$

$$\alpha = -0.411 \text{ if male}$$

min = The minimum of Scr/ κ or 1

max = The maximum of Scr/ κ or 1

Scr = serum creatinine (mg/dL)

GFR : Glomerular Filtration Rate

De façon plus lisible, on la retrouve sous la forme suivante :

	créatinine	
Africains	μmol/l (mg/dl)	
Femmes	≤62 (≤0,7)	GFR = 166 x (créat/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{âge}
	>62 (>0,7)	GFR = 166 x (créat/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{âge}
Hommes	≤80 (≤0,9)	GFR = 163 x (créat/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{âge}
	>80 (>0,9)	GFR = 163 x (créat/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{âge}
Autres		
Femmes	≤62 (≤0,7)	GFR = 144 x (créat/0,7) ^{-0,329} x (0,993) ^{âge}
	>62 (>0,7)	GFR = 144 x (créat/0,7) ^{-1,209} x (0,993) ^{âge}
Hommes	≤80 (≤0,9)	GFR = 141 x (créat/0,9) ^{-0,411} x (0,993) ^{âge}
	>80 (>0,9)	GFR = 141 x (créat/0,9) ^{-1,209} x (0,993) ^{âge}

Le texte HAS 2011 indique qu'il faut préférer avant 75 ans la formule CKD EPI pour évaluer la fonction rénale car elle est plus précise.

Cependant il y est également indiqué d'utiliser Cockcroft pour l'adaptation des posologies en fonction des RCP, car les informations des RCP sont calculées grâce à la formule de Cockcroft.

De plus cette formule CKD EPI est récente et encore peu utilisée en pratique gériatrique (en effet « Le facteur correctif ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France, des facteurs correctifs spécifiques sont en cours de validation »).

3.2.5.2 La formule MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

Cette formule permet d'obtenir un débit de filtration glomérulaire en ml/min/1,73m².

La formule MDRD complète est (178) :

$$\begin{aligned}
 \text{Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m}^2\text{)} &= 170 \\
 &\times [\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{-0.999} \times [\text{age}]^{-0.176} \\
 &\times [\text{urea nitrogen (mg/dL)}]^{-0.170} \\
 &\times [\text{albumin (g/dL)}]^{+0.318} \times (0.762 \text{ if female}) \\
 &\times (1.180 \text{ if black})
 \end{aligned}$$

Elle est souvent approximée par le calcul :

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73 m}^2) &= 175 \\ &\times \text{ serum creatinine}^{-1.154} \\ &\times \text{ age}^{-0.203} \\ &\times 1.212 \text{ (if black)} \\ &\times 0.742 \text{ (if female)} \end{aligned}$$

La classification des différents stades d'insuffisance rénale a été établie selon la formule MDRD (179).

La formule MDRD est plus précise que la formule de Cockcroft dans le cas d'insuffisance rénale sévère ou chez le sujet âgé (180)(181).

Cependant, la formule MDRD surestime la fonction rénale d'autant plus que celle-ci est élevée (182)(183). De plus la formule MDRD a été établie à partir d'une étude excluant les diabétiques de la population étudiée (178).

Enfin selon XXXVe Congrès de Pharmacie Hospitalière (184), le choix de la méthode de calcul du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) doit se faire selon la marge thérapeutique et l'urgence thérapeutique. En incluant les principaux ADO utilisés au CHG du Mont d'Or, on constate que les formules MDRD et Cockcroft sont utilisables (tableau 16).

Tableau 17 : Choix de la méthode d'évaluation de la fonction rénale (XXXVe congrès de Pharmacie Hospitalière)(185).

			Maladie	
			Urgence thérapeutique	
			OUI	NON
Médicament	Marge thérapeutique	Etroite	MDRD	Cockcroft <i>Metformine</i> <i>Répaglinide</i>
		Large	MDRD	MDRD <i>Sitagliptine</i>

3.2.5.3 La formule de Cockcroft

Cette formule permet une évaluation de la clairance de la créatinine en ml/min

$$\begin{aligned} & \text{Creatinine clearance (mL/min)} \\ & = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{wt (kg)}}{\text{Serum creatinine (mg/dL)} \times 72} (\times 0.85 \text{ for females}) \end{aligned}$$

Cette formule est la plus ancienne et la plus utilisée dans les RCP mais a l'inconvénient de sous-estimer le DFG chez la personne âgée (181).

Dans le guide d'affections longue durée (ALD) de l'HAS 2007, il est recommandé d'utiliser la formule de Cockcroft pour le suivi biologique du diabète. De plus, dans la pratique actuelle, la formule de Cockcroft est utilisée en gériatrie (12).

En conclusion, bien que les publications ayant établi les différents stades d'insuffisance rénale se basent sur la formule MDRD, et que des formules plus précises soient à l'étude, seule la formule de Cockcroft est communément utilisée par les gériatres chez la personne âgée. De plus les calculs des RCP se basent sur un DFG calculé par la formule de Cockcroft ; c'est pourquoi c'est cette formule qui sera utilisée pour l'évaluation de la conformité de l'adaptation posologique des ADO.

3.3 Conception et réalisation des « outils » de l'audit

Les grilles d'audit et leurs guides sont présentés en annexe 1 à 4.

Les quantités d'informations nécessaires à l'évaluation de la conformité étant très importantes au vu la complexité de l'arbre de décision de la HAS et du nombre important de médicaments à prendre en compte, 2 grilles ont été construites :

- 1 grille pour le « recueil des données » depuis le dossier patient recueillant toutes les informations nécessaires à l'évaluation de la conformité et des informations descriptives.

- 1 grille pour « l'évaluation de la conformité »

3.3.1 Construction de la grille d'audit (Annexe 1) et de son guide de remplissage (Annexe 2)

La grille d'audit nous a permis un recueil des données et est constituée de 4 parties :

- Partie administrative : contenant les informations liées à l'identité du patient, le service d'hospitalisation, l'âge et le poids.

- Partie clinique : regroupant les informations liées à l'évaluation cognitive et fonctionnelle du patient, aux pathologies en cours et aux antécédents contre indiqués dans les RCP des antidiabétiques, aux facteurs de risques et habitudes toxiques, à l'état des reins, du cœur, du foie et du système respiratoire.

- Partie biologique : regroupant les informations liées aux mesures glycémiques et aux mesures d'HbA1c

- Partie médicament : regroupant tous les médicaments antidiabétiques commercialisés au moment de l'étude et les médicaments contre indiqués avec certains antidiabétiques.

3.3.2 Construction de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions (Annexe 3) et de son guide de remplissage (Annexe 4)

La grille d'évaluation de conformité est formée de 3 parties :

- Conformité par rapport aux contre-indications (RCP)

- Conformité par rapport aux recommandations HAS

- Conformité par rapport à la fonction rénale. Cette partie a été isolée, car les RCP et les recommandations HAS ont parfois des avis divergeant, notamment pour la metformine, médicament de référence dans le traitement du diabète de type 2.

Le choix des critères de conformité de l'audit porte sur le bon usage des antidiabétiques oraux.

Les critères 1 à 6 s'appuient sur les RCP :

- La conformité au critère n°1 « Hypersensibilité » tient compte des allergies aux antidiabétiques.
- Le critère n°2 « Conformité de la prescription d'insulino stabilisateur : metformine » tient compte des contre-indications à la metformine.
- Le critère n°3 « Insulino sécréteurs : sulfamides hypoglycémiants » tient compte des contre-indications aux sulfamides hypoglycémiants.
- Le critère n°4 « Insulino sécréteurs : glinides : répaglinide » tient compte des contres indications au répaglinide.
- Le critère n°5 « Inhibiteurs de l'alpha glucosidase » tient compte des contres indications à l'acarbose et au miglitol.
- Le critère n°6 « Incrétinomimétiques : analogues GLP 1 » tient compte des critères de prescription du liraglutide et de l'exanétide.

Les critères 7 à 9 s'appuient sur les recommandations HAS :

- Le critère n°7 « insuline » tient compte des critères de prescription de l'insuline lorsqu'elle est associée à un ADO.
- Le critère n°8 « association ADO » prends en compte toutes les possibilités d'association d'ADO présentes dans les recommandations HAS.
- Le critère n°9 « HbA1c » prends en compte la validité du seuil d'HbA1c par rapport aux recommandations HAS.

Les critères 10 à 12 s'intéressent à la fonction rénale et s'appuient sur les RCP et les recommandations HAS :

- Le critère 10 tient compte des critères de prescription de la metformine en fonction de la clairance rénale (référentiels : HAS et RCP).
- Le critère 11 tient compte des critères de prescription d'inhibiteurs de DPP4 en fonction de la clairance rénale (référentiels : RCP).

- Le critère 12 tient compte des médicaments pouvant être prescrits lorsque l'insuffisance rénale est sévère ou terminale (référentiels HAS et RCP).

Un guide de remplissage a également été construit pour la fiche d'évaluation de la conformité. Il suit les critères de chaque grille et définit le lieu où l'information doit être recueillie et dans quel cas une case doit être cochée (exemple : pour le critère « Maladie chronique associant troubles de la digestion et de l'absorption », une liste de pathologies correspondant à cette définition a été établie.

3.4 Réalisation de l'audit

3.4.1 Recueil des données

Le recueil des données s'est déroulé de façon rétrospective, à partir des dossiers patients. La première étape a consisté à effectuer une extraction de toutes les ordonnances de l'établissement un jour donné : le jour choisi est le 29 octobre 2013. Toutes les ordonnances contenant au moins un antidiabétique ont ensuite été isolées. Les informations des ordonnances (prescriptions et identité) nous ont permis de commencer à remplir la grille d'audit.

Dans un second temps, les données cliniques présentes dans les dossiers patients ont été recueillies dans chaque service. Pour les dossiers concernant des patients sortis de l'établissement ou décédés, il a été demandé aux secrétaires des services de les récupérer aux archives de l'établissement.

Dans un troisième temps, les résultats des analyses biologiques ont été collectés sur site du laboratoire d'analyses médicales.

Enfin, un entretien avec au moins un gériatre par service hospitalier a permis d'attribuer les patients à leur catégorie définissant leur cible d'HbA1c recommandée.

L'audit fut réalisé par l'externe (5 AHU) en pharmacie en collaboration avec les médecins et pharmaciens.

3.4.2 Méthode d'analyse des données

L'ensemble des données ont été saisies dans un tableur Excel® où elles ont été retranscrites sous forme d'un codage chiffré binaire (0 ou 1). Les calculs pour la description de la population et l'analyse de conformité ont été effectués par ce même logiciel. L'échantillon étant suffisamment grand et les calculs statistiques suffisamment simples, il n'y a pas été nécessaire d'utiliser un logiciel dédié aux statistiques.

4 Description et analyse des résultats

4.1 Description des populations incluses

4.1.1 Description globale de la population incluse

553 patients étaient présents le jour de l'audit. Parmi ceux-là, 89 patients (16%) ayant un traitement antidiabétique ont été inclus pour l'étude descriptive.

Parmi ces 89 patients, un total de 50 patients traités par ADO a été inclus dans l'étude et répartis en 2 sous populations.

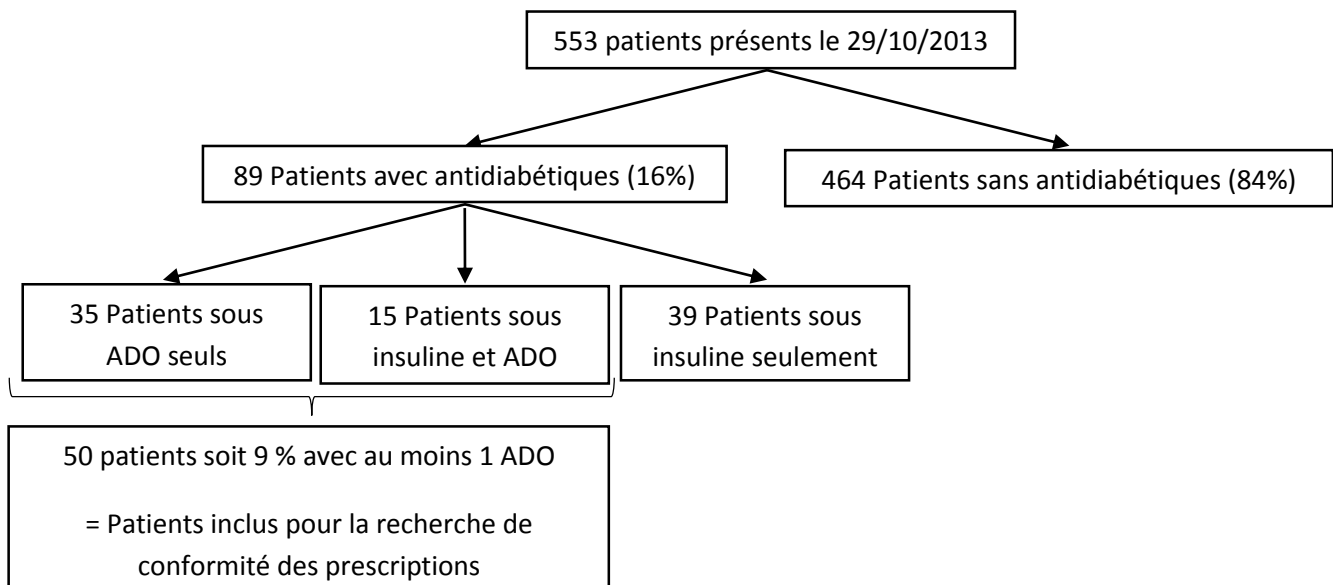


Figure 28 : Nombre de patients inclus et exclus

4.1.2 Description des traitements cardiovasculaires de la population incluse

Les complications, notamment cardiovasculaires sont à l'origine de la gravité du diabète. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux traitements cardiovasculaires associés au diabète.

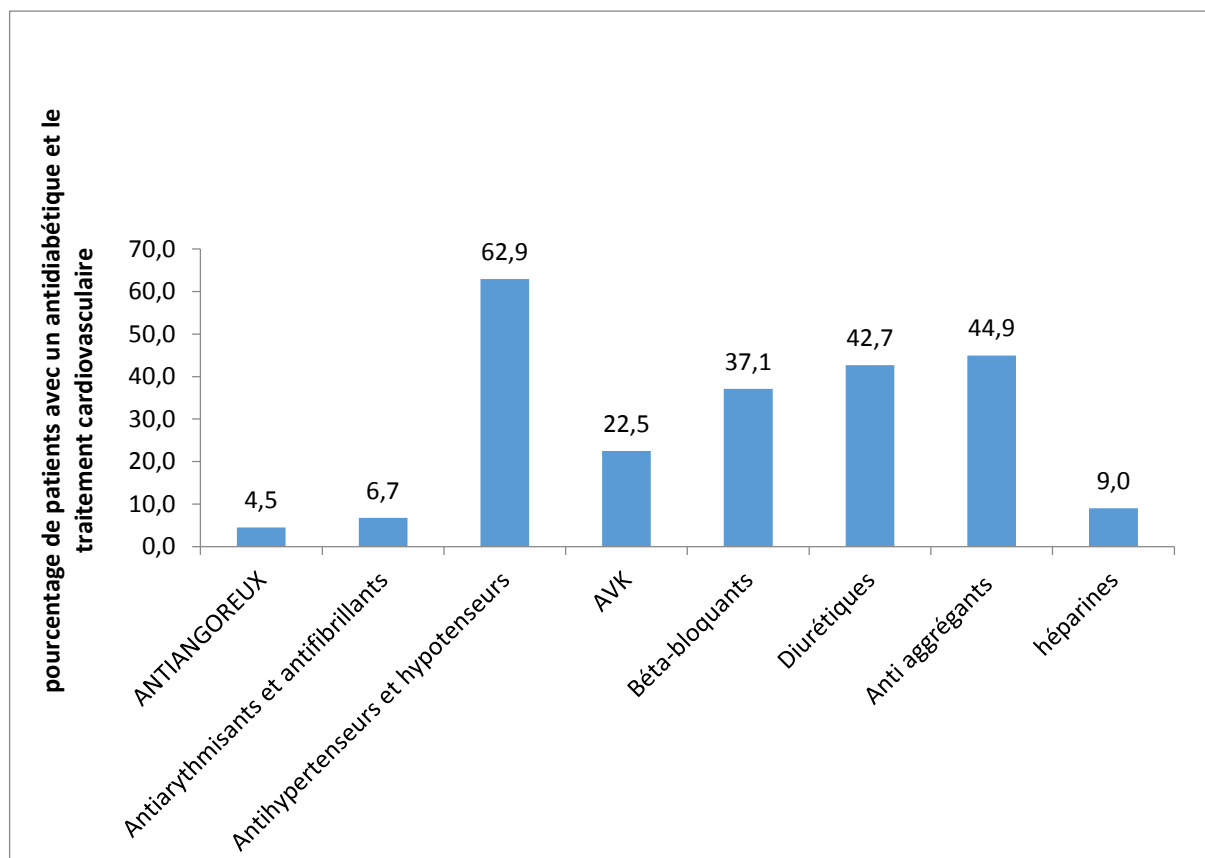


Figure 29 : Répartition en % des médicaments de l'hémostase et du système cardiovasculaire chez les patients ayant des antidiabétiques au sein du CHG du Mont d'Or

Selon la classification pharmacothérapeutique utilisée au CHG du Mont d'Or, un histogramme regroupant les médicaments de l'hémostase et les médicaments du système cardio-vasculaire a été tracé. On peut constater que près de 2 diabétiques sur 3 hospitalisés sont hypertendus et une grande proportion des patients est traitée pour des maladies cardiologiques ou circulatoires.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux antidiabétiques utilisés.

4.1.3 Description des traitements antidiabétiques utilisés

4.1.3.1 Les stratégies antidiabétiques utilisées

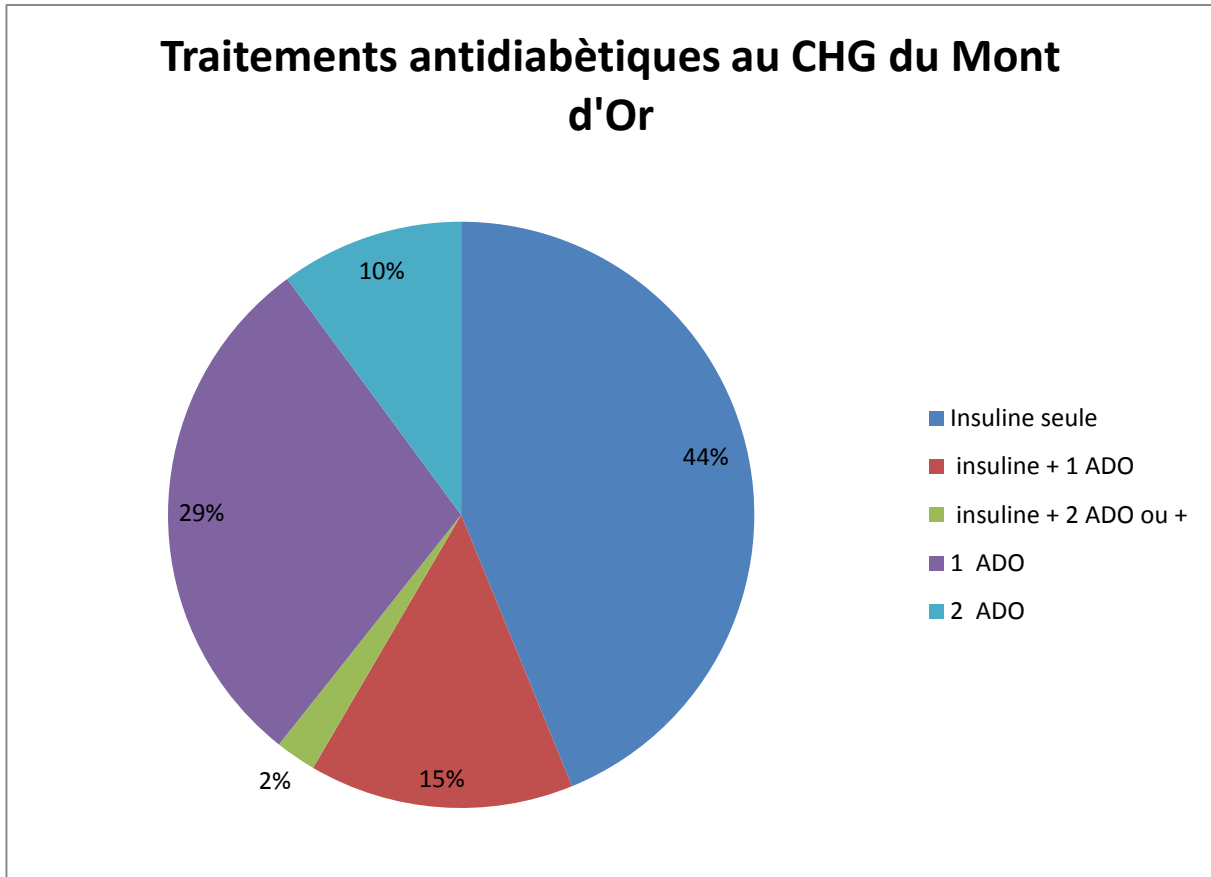


Figure 30 : Répartition des traitements du diabète au CHG du Mont d'Or

On constate que 39% des patients diabétiques traités, sont traités uniquement par voie orale et 17% par voie orale et par insuline.

4.1.3.2 Les traitements insuliniques

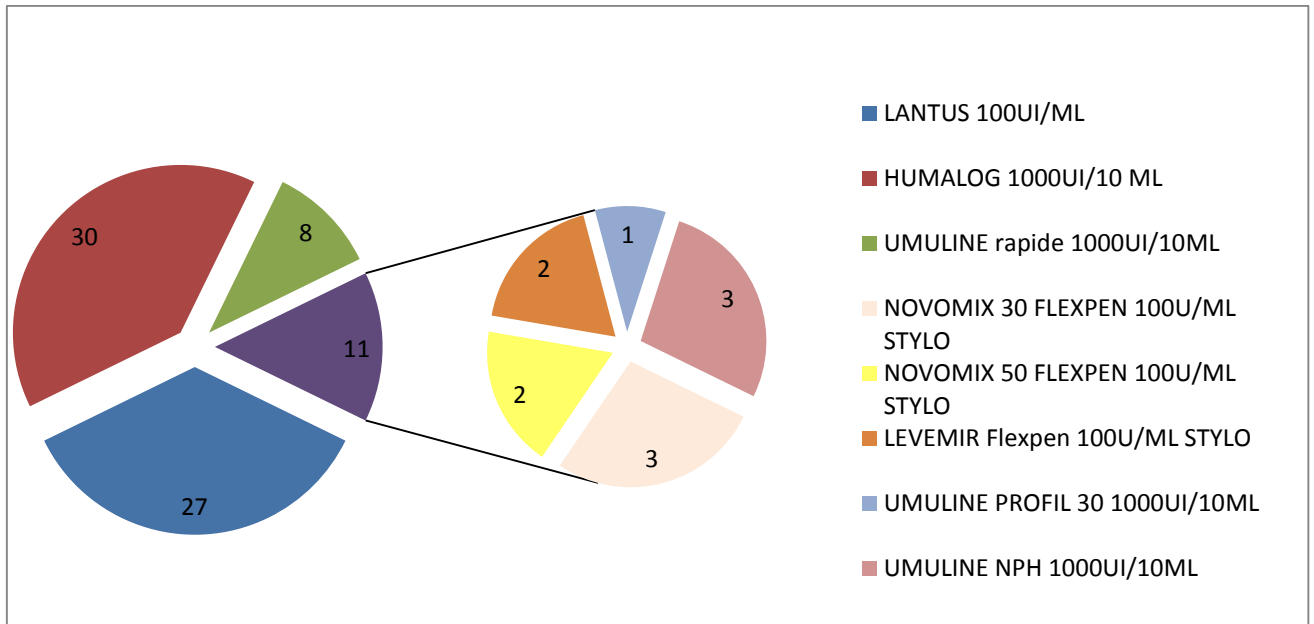


Figure 31 : Répartition des insulines utilisées au CHG du Mont d'Or

La Lantus® et l'Humalog® représentent environ les deux tiers des insulines prescrites. Le tiers restant est représenté par des molécules diverses. Il a donc été nécessaire de simplifier ce schéma en classifiant les insulines en fonction de leur vitesse d'action, car ce modèle est plus utilisé pour l'explication des schémas posologiques.

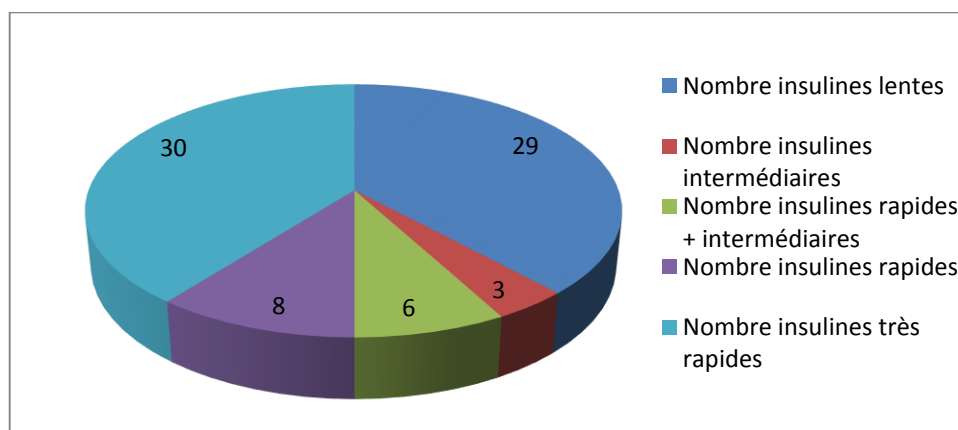


Figure 32 : Classification des insulines utilisées au CHG du Mont d'Or

L'important nombre de prescriptions d'insulines lentes et ultrarapides dans des proportions proches laisse supposer que le schéma basal/bolus est le plus prescrit. La persistance d'insulines rapides et intermédiaires ne peut être expliquée avec les données dont nous disposons.

Etant donné l'âge des patients du CHG du Mont d'Or, on peut supposer que les diabétiques présents sont tous des diabétiques de type 2. Nous avons donc observé la répartition des traitements des patients. Il s'avère que 56% des patients traités pour leur diabète ont au moins 1 ADO de prescrit.

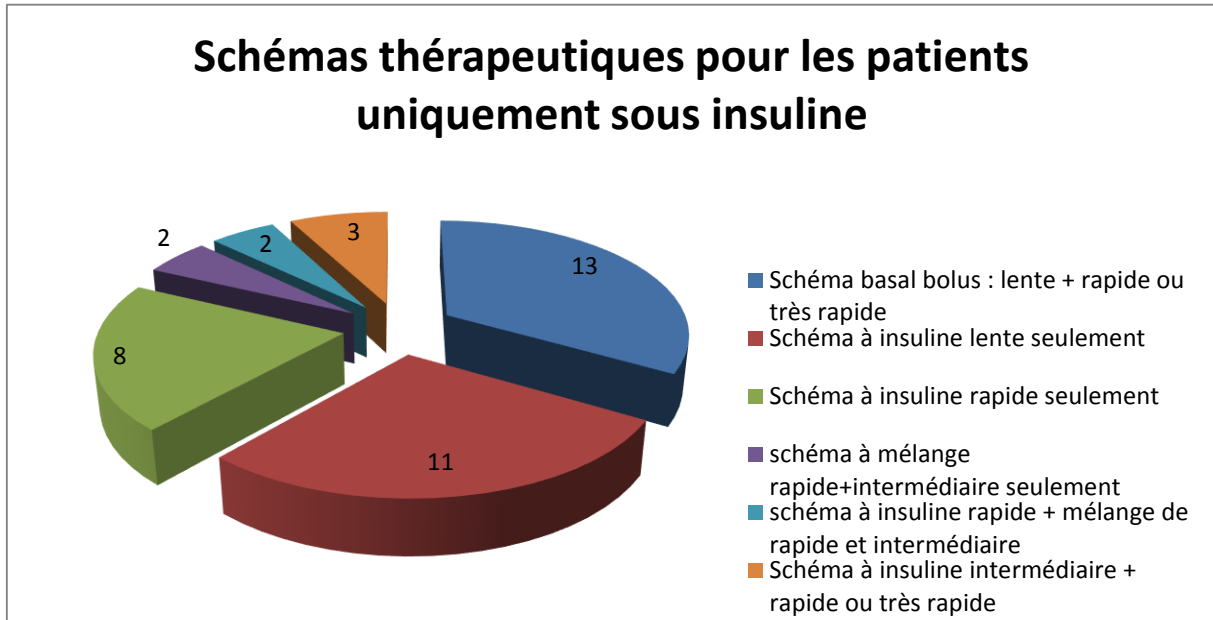


Figure 33 : Schémas thérapeutiques pour les patients uniquement sous insuline

On remarque sur ce graphique que contrairement à ce qui était supposé, seulement le tiers des traitements suivent un schéma basal/bolus. Et la moitié des traitements sont une monothérapie par insuline ou analogue lente uniquement, ou insuline ou analogue rapide uniquement.

4.1.3.3 Les traitements non insuliniques

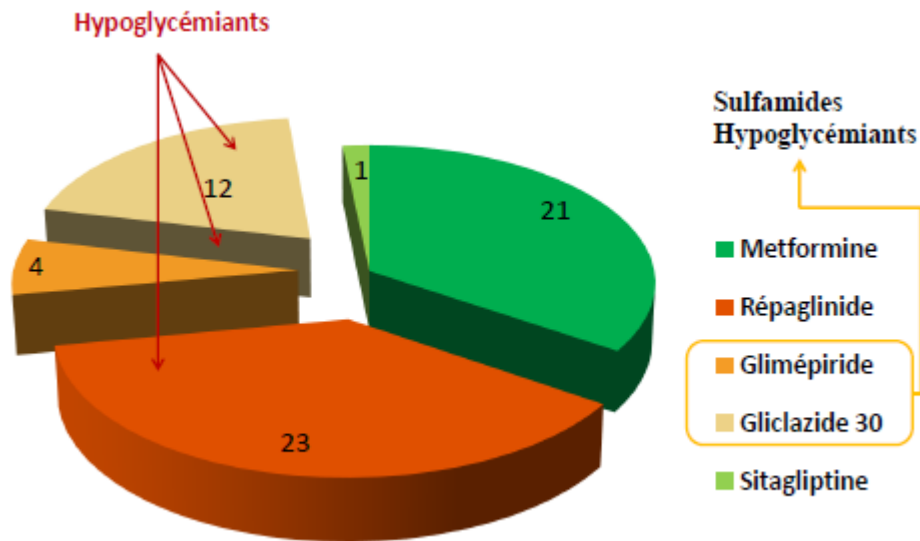


Figure 34 : Répartition des ADO utilisés au CHG du mont d'Or

La metformine recommandée en première intention n'arrive qu'en deuxième place derrière le répaglinide. Cela pourrait s'expliquer par le faible nombre de contre-indications du répaglinide comparé à la metformine. Les gliptines ne sont retrouvées que chez un seul patient. Les insulinosécréteurs (répaglinide et sulfamides) responsable d'hypoglycémie représentent près des 2/3 des molécules utilisées. Or limiter le risque d'hypoglycémies devrait être la préoccupation majeure en gériatrie.

4.1.4 Description des patients sous ADO

Les ADO ayant pour certains un impact sur la fonction rénale et les sujets âgés ayant généralement une fonction rénale abaissée, il nous est paru important d'observer la fonction rénale des patients ayant une thérapie antidiabétique orale. Sur les 50 patients, seuls 13 (26%) ont une fonction rénale correcte (DFG>90 ml/min).

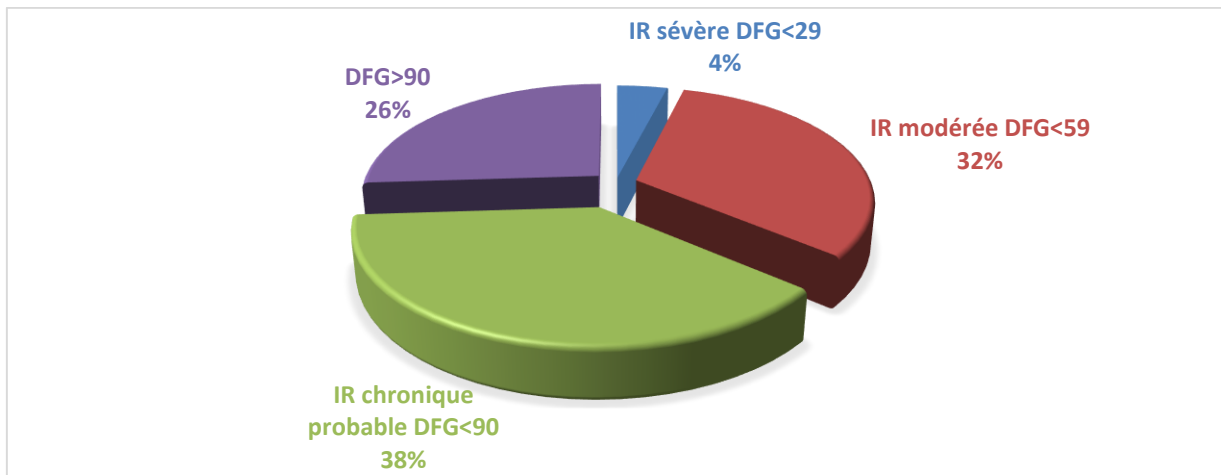


Figure 35 : Fonction rénale des patients traités par un ADO au CHG du Mont d'Or

Enfin sur les 50 patients traités par ADO, 42 ont plus de 75ans ; 8 ont moins de 75ans, et leur répartition dans les catégories fixées par les recommandations HAS sur la prise en charge du DT2 a été demandée aux gériatres (figure 36).

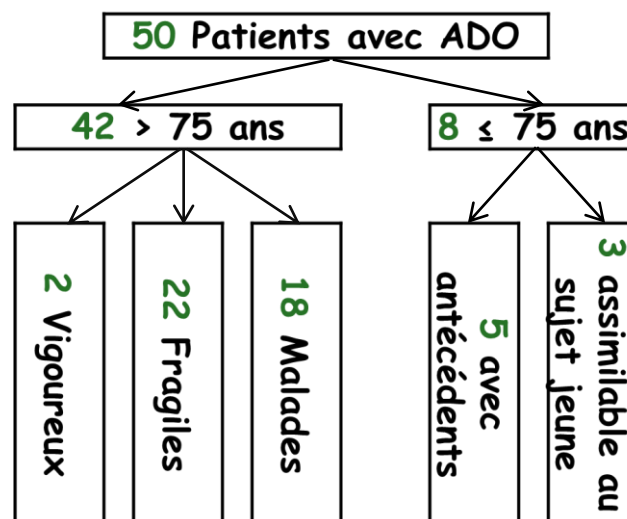


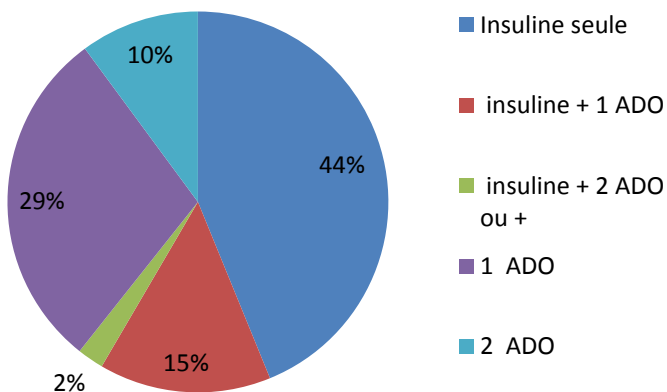
Figure 36 : Classification des patients avec ADO au CHG du Mont d'Or selon les recommandations HAS

4.2 Comparaison de notre échantillon à la population générale traitée pour un DT2

4.2.1 Comparaison des schémas thérapeutiques

L'étude Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) apporte des données sur la population générale (âgée de plus de 18 ans) de diabétiques. Nous avons donc été tentés de comparer ces données à celles du CHG du Mont d'Or, mais la population incluse dans notre étude étant différente (sujet âgés), nous pouvons nous attendre à de grosses différences de répartition.

Traitement des diabétiques au CHG du mont d'or



Traitement des diabétiques entred 2007

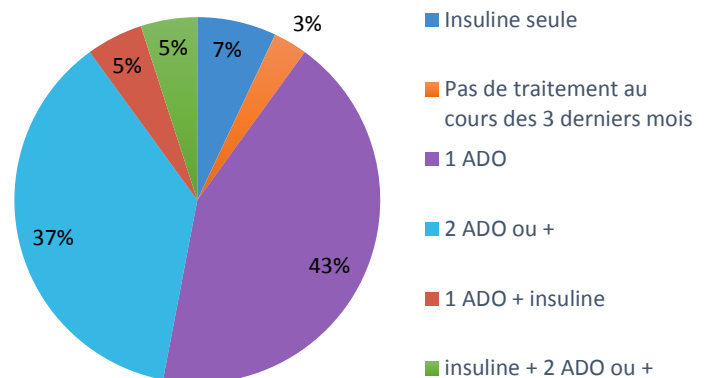


Figure 37 : Comparaison des traitements du diabète au CHG du Mont d'Or et des traitements de la population ambulatoire (Entred 2007)

L'étude Entred 2007 est une étude épidémiologique menée entre autres sur 8926 patients adultes en métropole dont 57% ont répondu à un entretien réalisé par un médecin ou à un questionnaire postal (186).

On observe que dans la population générale, 80% des patients sont traités par 1 ou 2 ADO uniquement alors qu'au CHG, il n'y a que 39% des patients traités qui reçoivent une thérapie uniquement par voie orale.

Seul 7% de la population générale a un traitement du diabète exclusivement par insuline, alors que 44% des patients traités au CHG reçoivent une thérapie uniquement par insuline. De plus les 7% de l'étude Entred, inclue des diabétiques de type 1 et des diabétiques de type 2. Cela montre à quel point les diabétiques de type 2 sont rarement traités par insulinothérapie seul en ambulatoire.

Ces différences s'expliquent par la poly médication des sujets âgés, poussant les prescripteurs à vouloir préserver la fonction rénale et donc à prescrire plus d'insulinothérapie. De plus l'insulinothérapie est plus facile à mettre en place au sein d'un hôpital, car les infirmières peuvent effectuer les injections chez les sujets âgés dont l'éducation thérapeutique est difficile.

Les différences observées sur la figure 37 s'expliquent par le fait que la population gériatrique hospitalisée au CHG du Mont d'Or est différente de la population générale. En outre il existe un biais méthodologique car dans l'étude Entred les diabétiques non traités ont été inclus dans le panel. Or dans l'audit clinique conduit à l'hôpital, seul les patients traités ont pu être évalués. Néanmoins cette comparaison fournit quelques indications intéressantes.

4.2.2 Les traitements cardiovasculaires associés au diabète

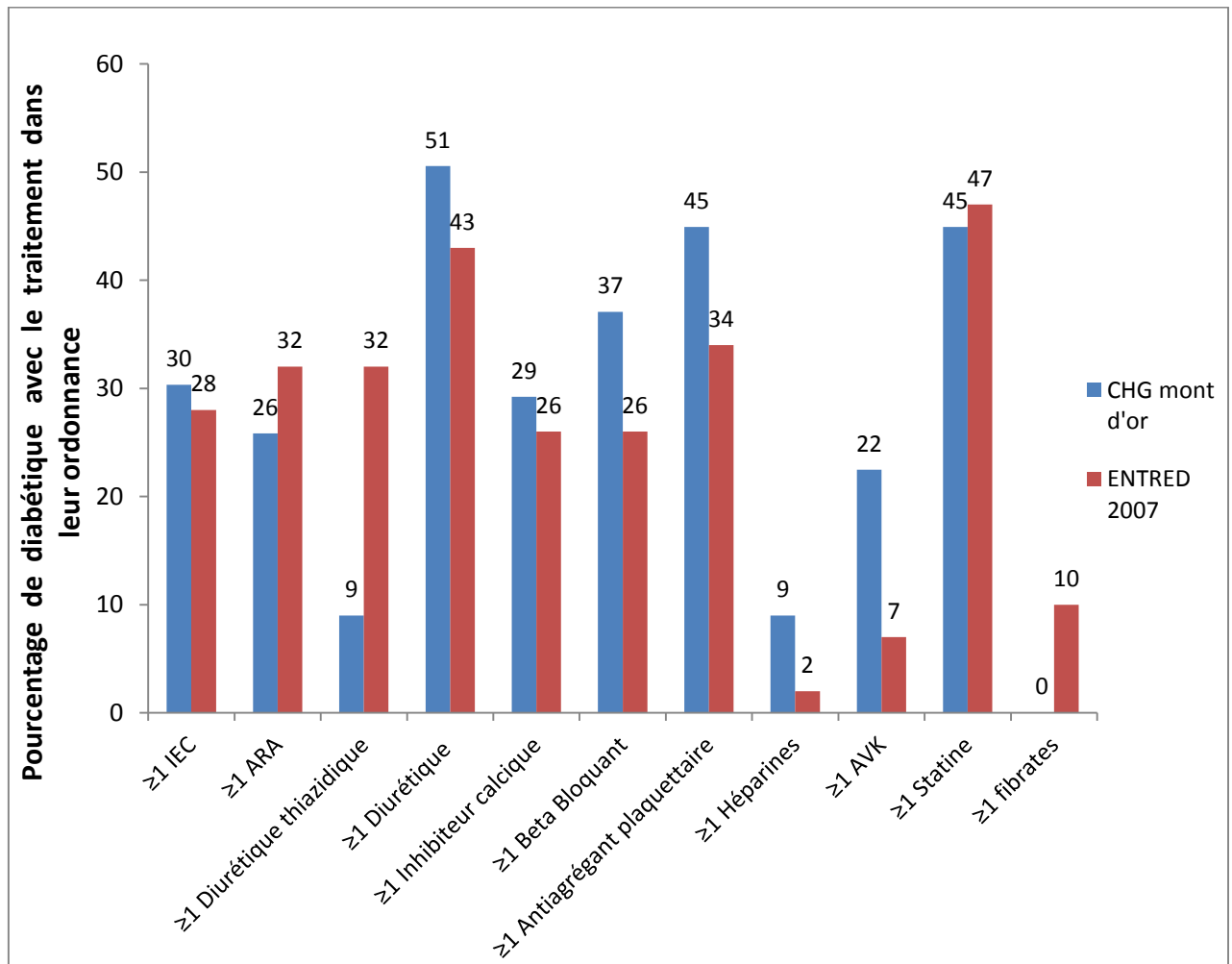


Figure 38 : Comparaison des traitements cardiovasculaires des patients traités pour un diabète au CHG du Mont d'Or et des patients de l'étude ENTRED

Ici les données ENTRED (187) sont avec n=3894

La forte présence d'AVK (Antivitamines K) et d'héparines chez les patients du CHG montre que les patients hospitalisés sont plus souvent poly pathologiques que les patients en ambulatoire.

D'après la HAS, en cas de diabète, le traitement antihypertenseur de première intention doit être un Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), un Diurétique thiazidique ou un Diurétique de l'anse (si insuffisance rénale sévère). L'effet potentiellement protecteur des ARAII et des IEC a été démontré aussi

bien chez les diabétiques que les non diabétiques. Les proportions d'IEC et ARA sont similaires à celle de la population de diabétique de l'étude Entred 2007 (188).

On note la forte présence de bêta bloquant à la fois dans la population générale et dans notre population, bien que l'utilisation de bêta bloquant dans un diabète soit déconseillée car ils peuvent masquer les signes d'une hypoglycémie débutante et augmentent l'insulino résistance. Nous observons une plus forte proportion de bêta bloquants dans la population de diabétiques du CHG que dans la population de l'étude Entred 2007. En effet, les patients hospitalisés présentent probablement plus de pathologies cardiaques. De plus l'association de bêta bloquant et de diurétiques thiazidique favorise la résistance à l'insuline. Cela expliquerait la faible proportion de diurétiques thiazidiques utilisés dans notre hôpital, contre balançant la forte utilisation de bêta bloquants (189). Cependant on note que l'effet induit par certains bêta bloquants favorisant l'insulino résistance et diminuant la sécrétion d'insuline dépend du bêta bloquant utilisé. Le propranolol (non cardio sélectif) serait plus concerné que le métoprolol (cardiosélectif) (190).

A l'inverse, le nébivolol et le carvedilol diminueraient cette résistance à l'insuline (191).

Tableau 18 : Effets métaboliques sur les lipides et la résistance à l'insuline de quelques bêta bloquants(191)

Bêtabloquants	Dose	Lipides	Résistance à l'insuline
Aténolol	100 mg 50 mg	↗↗	↗↗ ↗
Bisoprolol	10 mg 5 mg	Non	↗ Non
Carvédilol	25 mg	Non	↘
Propranolol		↗↗↗	↗
Nébivolol	5 mg	Non	↘

4.3 Analyse de conformité des prescriptions évaluées

4.3.1 Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux indications des RCP ? (critères 1 à 6 de la grille d'audit)

Nous observons (figure 34) que parmi les ADO commercialisés en France, seulement 5 sont prescrits au CHG du Mont d'Or (cela étant en partie lié au livret thérapeutique de l'établissement et des choix du COMEDIMS) :

- Le répaglinide (23 prescriptions)
- La metformine (21 prescriptions)
- Le gliclazide (12 prescriptions) : sulfamide hypoglycémiant
- Le glimépiride (4 prescriptions) : sulfamide hypoglycémiant
- La sitagliptine (1 prescription)

Vis-à-vis des RCP, les contre-indications de ces produits sont respectées sauf pour la metformine où 6 prescriptions sont non conformes. Ces non conformités sont dues à des pathologies fréquemment rencontrées en gériatrie. La metformine est alors donnée en présence :

- D'insuffisance respiratoire pour 1 cas
- D'infection pour 2 cas
- De l'association d'une insuffisance respiratoire et d'infection dans 2 cas
- D'insuffisance cardiaque

Ainsi dans ces 6 non conformités, on retrouve 4 cas d'infection et 3 cas d'insuffisance respiratoire.

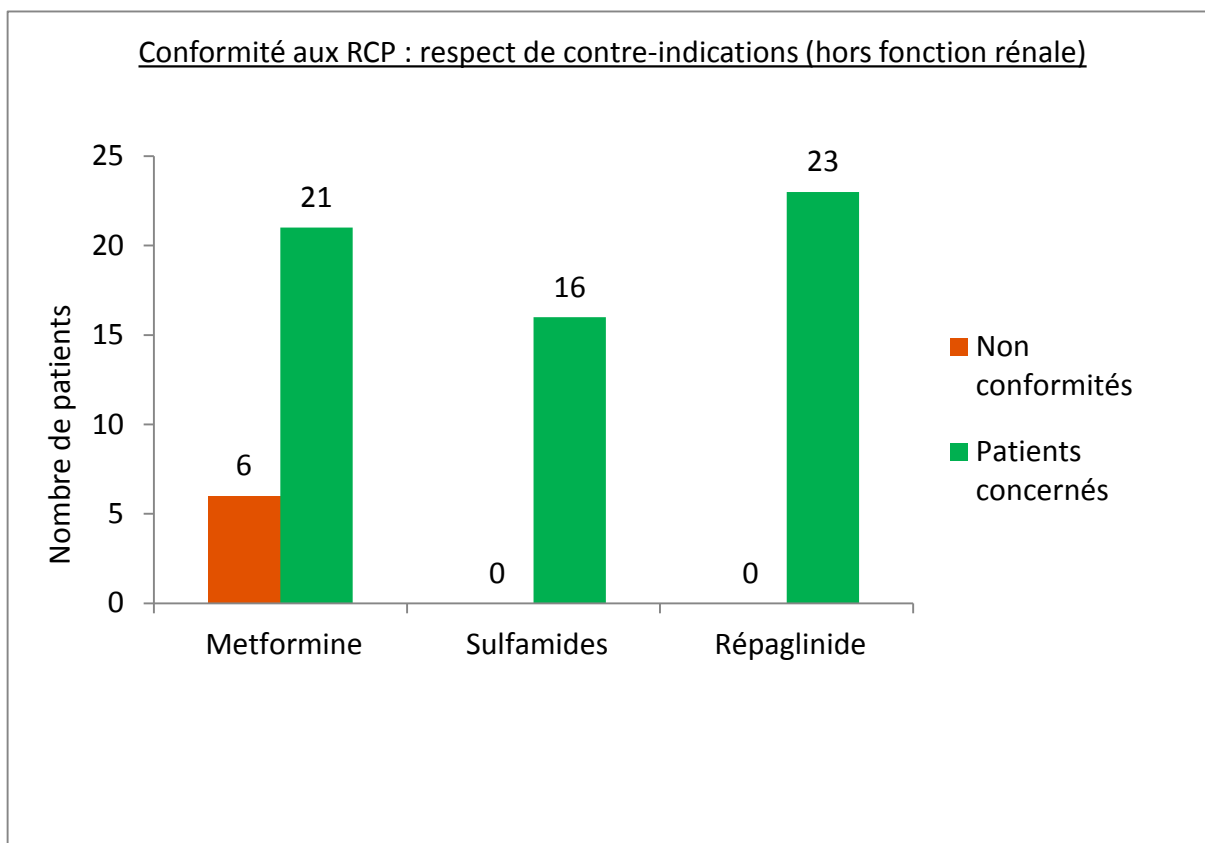


Figure 39 : Conformité aux RCP : respect de contre-indications (hors fonction rénale)

Aucune hypersensibilité à un ADO ou un excipient n'a été retrouvée.

En effet, les nouvelles molécules telles que la sitagliptine n'ont quasiment pas de contre-indications.

Pour les sulfamides et le répaglinide, une partie des contre-indications sont des évènements transitoires : coma diabétiques ou acidocétose. Notre population ne comptant pas de diabétique de type 1, il restait pour seule contre-indication : l'insuffisance hépatique sévère qui n'a pas été retrouvée chez nos patients.

La metformine, molécule de première intention, est la molécule présentant le plus de contre-indications (192) :

- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: déshydratation, infection grave, choc.

- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que: insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

Ceci explique la plus grande possibilité de retrouver des contre-indications chez une population âgée poly pathologique.

4.3.2 Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux recommandations HAS ? (critères 6 à 9 de la grille d'audit)

4.3.2.1 Insulinothérapie

Sur 14 patients recevant un traitement par insuline et ADO, 9 sont non conformes aux recommandations HAS. En effet, ces 10 patients reçoivent un traitement insuline-répaglinide. Or, cette association ne doit être présente que si une contre-indication à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants existe, et la présence de cette condition ne s'est observée que chez un seul patient.

4.3.2.2 Association d'ADO

11 patients ont au moins 2 ADO dans leur traitement. Toutes les associations d'ADO sont conformes aux schémas thérapeutiques possibles présents dans les recommandations HAS.

4.3.2.3 Conformité à l'HbA1c

Les recommandations HAS définissent des cibles d'hémoglobine glyquée pour chaque type de patient.

Age	> 75 ans			≤ 75 ans	
Etat du patient	Vigoureux	Fragile	Malade	Patients avec antécédents macro-vasculaire ou IRC sévère ou terminale ou comorbidité grave ou espérance de vie inférieure à 5 ans	Autres
HbA1c cible en %	≤7%]6;7]	≤8%]7;8]	≤9%]8;9]	≤8%]7;8]	≤7%]6;7]

Tableau 19 : Représentation simplifiée des cibles d'HbA1c recommandées par le HAS

Le tableau 19 résume de façon simplifiée les recommandations HAS sur la cible d'hémoglobine glyquée en fonction de l'âge et du type de patient. De plus l'HAS indique que l'HbA1c devrait dater de moins de 3 mois pour représenter de façon fiable la glycémie.

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la conformité de la cible d'HbA1c.

Nous avons observé que sur 50 patients ayant un traitement par ADO :

- 4 patients ont une HbA1c supérieure à leur cible recommandée
- 14 patients ont une HbA1c conforme à leur cible recommandée
- 32 patients ont une HbA1c inférieure à leur cible recommandée

Répartition des patients avec une HbA1c inférieure à la cible

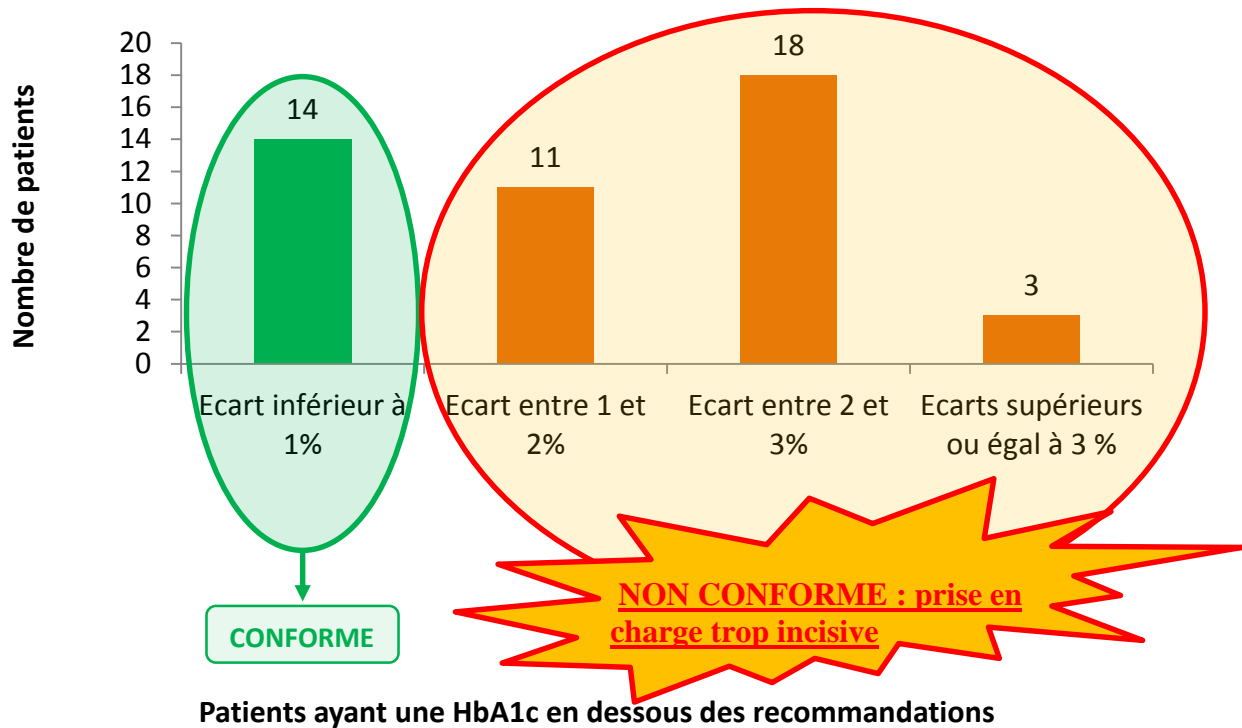


Figure 40 : Répartition des patients avec une HbA1c inférieure à la cible

Sur la figure 40, nous observons les 32 patients pour lesquels la prise en charge antidiabétique est trop sévère, dont 21 patients avec une HbA1c mesurée ayant plus de 2% d'écart avec leur HbA1c cible. (Exemple : pour un patient de 75ans dit fragile, la cible d'HbA1c devrait être à 8%, et la cible constatée est 2% en dessous soit à 6%).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la date de la mesure de la dernière HbA1c. Il s'avère que 12 résultats biologiques datent de plus de 3 mois avant l'étude.

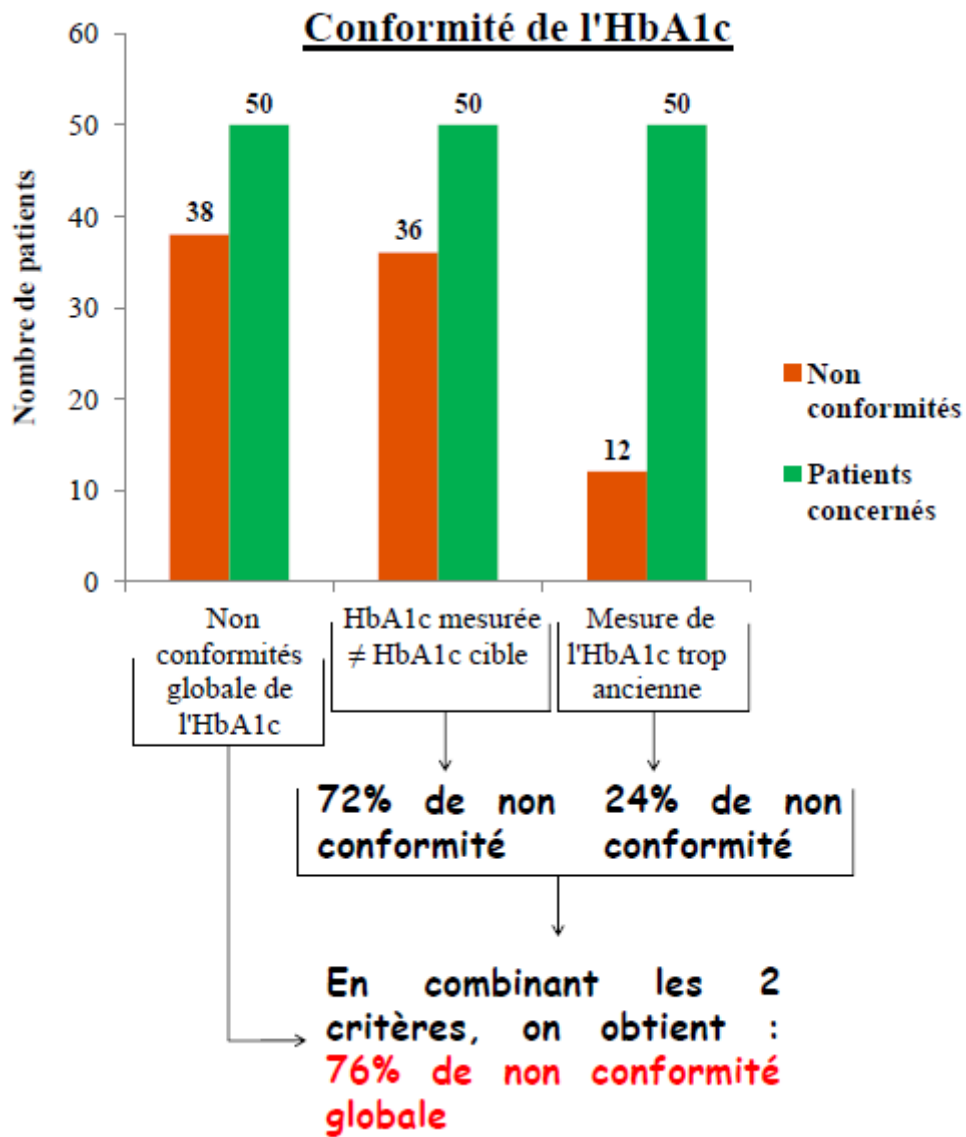


Figure 41 : Conformité de l'HbA1c

Les figures 41 et 42 prennent en compte tous les critères de conformité de l'HbA1c. Au total seulement 12 patients ont une HbA1c conforme.

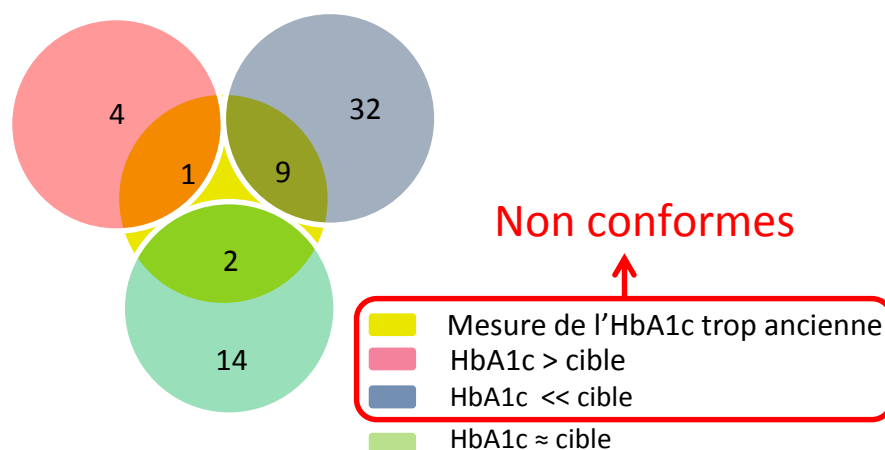


Figure 42 : Prise en charge conformes et non conformes vis à vis de l'HbA1c

La figure 42 croise les non conformités liées à la cible et les non conformités liées à la date de la dernière mesure d'HbA1c. On constate que 12 patients cumulent les 2 non-conformités pour l'HbA1c.

4.3.3 Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément à la fonction rénale des patients (Recommandations HAS et RCP) ? (critères 10 à 12 de la grille d'audit)

Metformine et fonction rénale ¹⁰								<input type="checkbox"/> NA		
Clairance de la créatinine	Metformine									
	Présente à posologie ≤ 1.5g/j					Présente à posologie > 1.5g/j				
Inférieure à 30 ml/min	<input type="checkbox"/> NC					<input type="checkbox"/> NC				
Entre 30 et 60 ml/min	<input type="checkbox"/> C** ou NC**					<input type="checkbox"/> NC				
Supérieure à 60ml/min	<input type="checkbox"/> C					<input type="checkbox"/> C				
Inhibiteurs de la DPP4 et fonction rénale ¹¹ (selon RCP)								<input type="checkbox"/> NA		
Posologie	Saxagliptine		Sitagliptine			Vildagliptine				
	2,5 mg/j	5 mg/j	25 mg/j	50 mg/j	100 mg/j	50 mg/j	100 mg/j			
Clairance de la créatinine (ml/min)										
Inférieure 15	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC			
De 15 à 30	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC			
De 30 à 50	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC			
De 50 à 60	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C			
Insuffisance rénale sévère et terminale ¹² (selon HAS)								<input type="checkbox"/> NA		
En cas de clairance à la créatinine inférieure à 30ml/min, les médicaments et classes thérapeutiques présentent sont :						OUI	NON	NA		
- Insuline						<input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/>		
- Répaglinide						<input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/>		
- IAG et clairance entre 25 et 30 ml/min						<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/>		
- IDPP4 selon le critère précédent						<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/>		
- Autre ADO						<input type="checkbox"/> NC		<input type="checkbox"/>		

Figure 43 : Evaluation de la fonction rénale. Cette figure est extraite de la grille d'audit. C** : conforme vis-à-vis des recommandations HAS. NC** : Non conforme vis-à-vis des RCP.

Vis-à-vis de la fonction rénale, les recommandations HAS reprennent globalement les données des RCP des différents produits, sauf pour la metformine, ADO de première intention connu pour sa néphrotoxicité. En effet, les RCP de la metformine contre indiquent son utilisation chez tout patient ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min et conseillent une évaluation de la fonction rénale « au moins 2 à 4 fois par an chez les patients dont la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés ». La HAS est moins stricte et autorise une prescription de la metformine jusqu'à 1500mg/jour pour les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² associée à une surveillance de la fonction rénale au moins tous les 3 mois.

De plus la HAS indique que « Ces mesures de prudence sont encore plus nécessaires chez les patients susceptibles de présenter des variations rapides de leur débit de filtration glomérulaire, notamment chez les sujets âgés et en cas de traitement diurétique ou par un inhibiteur de

l'enzyme de conversion ou par un antagoniste de l'angiotensine II. » Or nous avons pu observer (figure 38) que plus de la moitié des diabétiques hospitalisés au CHG du Mont d'Or ont également ces traitements. C'est pourquoi l'étude de la fonction rénale nous semble importante dans le cas de la metformine et a fait l'objet d'un critère séparé (critère 10 de la grille d'audit).

Pour ce critère, nous rappelons que la posologie et la dernière clairance de la créatinine connue ont été prises en compte. Une distinction entre les recommandations HAS et les RCP a été faite.

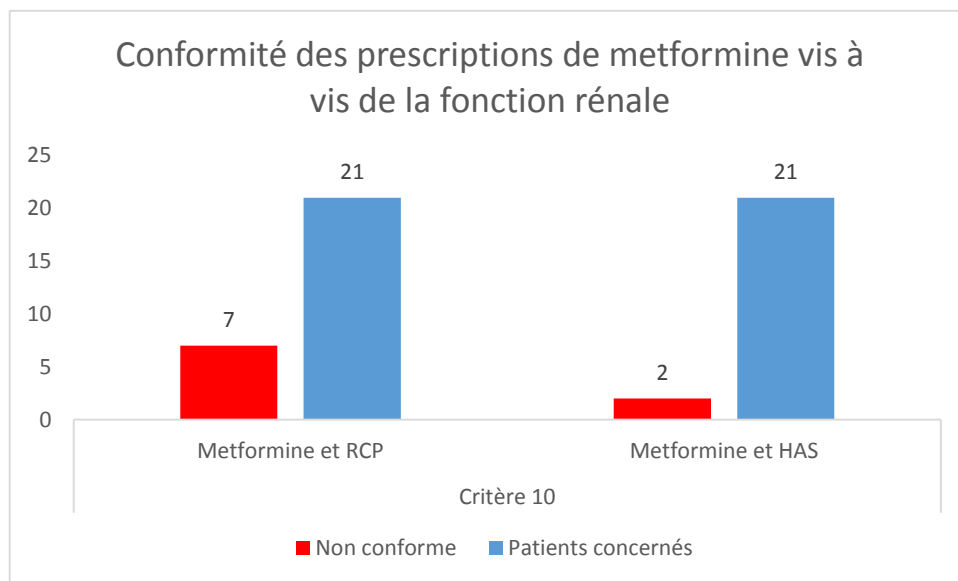


Figure 44 : Conformité des prescriptions de metformine vis à vis de la fonction rénale

Vis-à-vis des RCP, le tiers des prescriptions est non conforme. Vis-à-vis des recommandations HAS, seulement 2 patients sur 21 ont une prescription non conforme au vu de leur fonction rénale. Quels que soient les critères (HAS ou RCP), ces 2 patients ne devraient plus avoir de metformine dans leur traitement.

Quant aux autres molécules : aucun inhibiteur de la DPP4 n'a été observé chez les insuffisants rénaux. Cette utilisation anormalement basse des inhibiteurs de la DPP4 (seulement 1 patient diabétique sur 89 a une prescription d'inhibiteur de la DPP4 ou gliptine) peut s'expliquer par le fait qu'ils n'étaient pas encore inscrits au livret thérapeutique, lequel nécessite d'être révisé pour tenir compte de l'arrivée et de l'intérêt de cette nouvelle classe.

Le répaglinide pourtant hypoglycémiant est l'ADO le plus prescrit au sein du CHG du Mont D'or au moment de l'étude.

Par ailleurs nous nous sommes également intéressés aux cas des patients avec insuffisances sévère ou terminale (critère 12). Nous rappelons que les seuls antidiabétiques indiqués pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min sont :

- l'insuline
- le répaglinide car il a une élimination biliaire
- les inhibiteurs de la DPP4 en fonction de leur posologie et des RCP
- les inhibiteurs de l'alpha glucosidase pour les personnes ayant une clairance supérieure à 25ml/min

L'audit a montré que 2 patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min sont traités par un ADO qui devrait leur être contre indiqué. Il y a donc 100% de non-conformité pour les traitements utilisés chez l'insuffisant rénal sévère (2 patients sur 2). Cependant les 2 patients concernés ont une clairance de la créatinine à 22ml/min et sont dans un service de SSR. On peut donc supposer que leur fonction rénale s'est dégradée récemment et que lors de l'initiation du traitement, les molécules utilisées étaient probablement conforme et que le traitement n'a sans doute pas été réévalué.

4.4 Synthèse : Les Antidiabétiques Oraux ont-ils été prescrits conformément aux référentiels

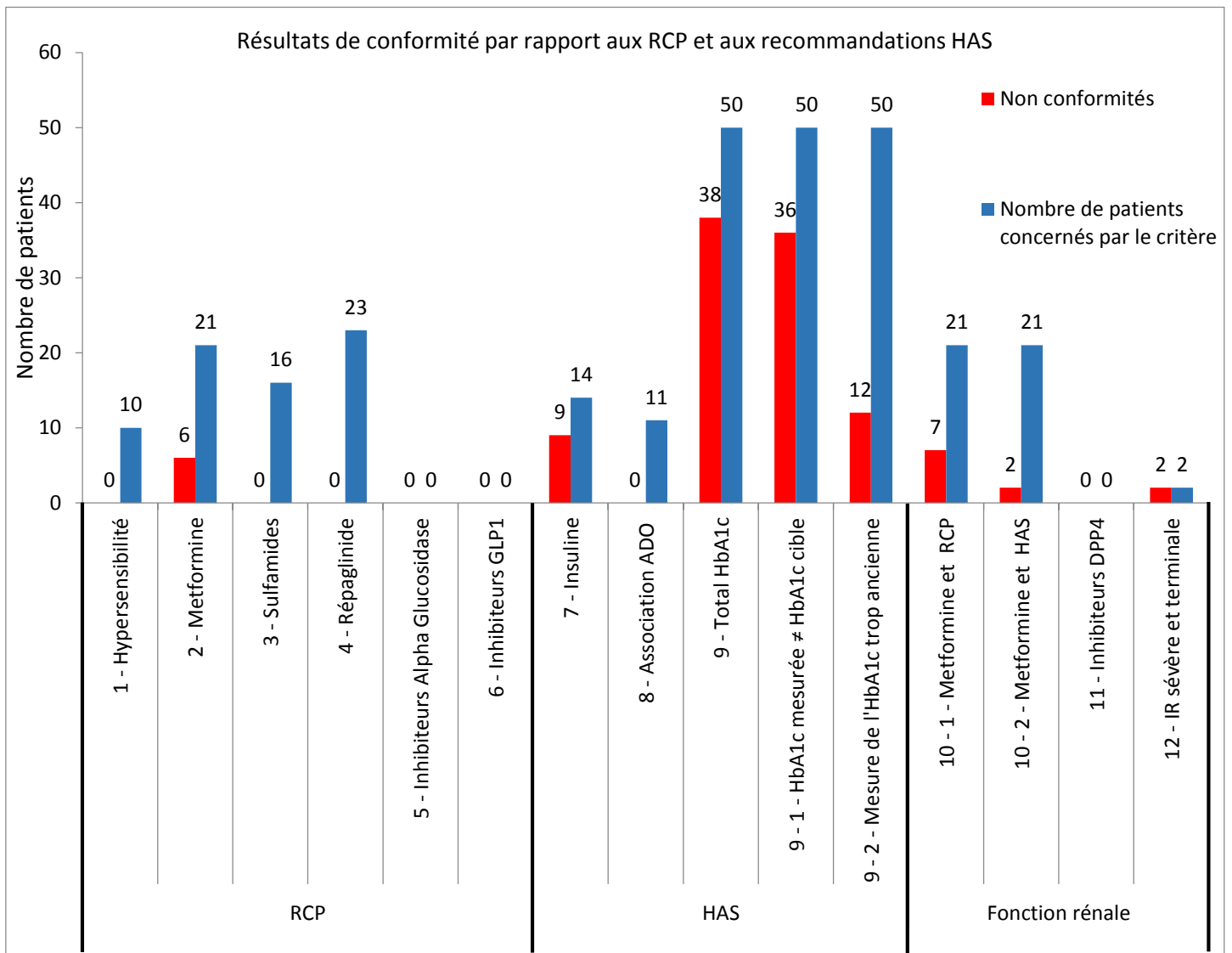


Figure 45 : Conformité à chacun des 12 critères de l'étude pour les patients traités pour un diabète par voie orale

Cette figure 45 récapitule l'ensemble des résultats sur la conformité des prescriptions au vu des fiches de recueil de données réalisées.

5 Discussion, conclusion de l'audit

Cet audit a permis de réaliser un état des lieux des pratiques de prescriptions des antidiabétiques Oraux au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, ainsi que de faire le point sur les connaissances actuelles de ces traitements.

Les résultats de l'audit ont permis de relever un nombre de non-conformité non négligeable. La complexité des schémas posologiques, qui sont variables selon le principe actif, l'indication, la fonction rénale et même l'âge, est un facteur favorisant majeur d'erreurs de prescription, et invite donc le médecin à la prudence.

5.1 Les cibles d'HbA1c

Une prise en charge trop restrictive est observée pour la majorité des patients du Centre Hospitalier Gériatrique. Cela entraîne un risque d'hypoglycémie notamment pour ceux qui sont en SSR ou en court séjour et qui sont destinés à quitter l'hôpital rapidement.

Cependant cette prise en charge avec des HbA1c trop basses n'est pas spécifique du CHG des Mont d'Or. En effet, il a été prouvé que les patients français âgés avaient une HbA1c plus basse que les patients les plus jeunes (193).

Outre les risques de coma, l'hypoglycémie chez les patients âgés est liée au risque de démence ou « encéphalopathie hypoglycémique ». En effet, le glucose est la quasi unique source d'énergie du cerveau, d'où sa sensibilité aux hypoglycémies. De plus en ambulatoire, la démence favorise les hypoglycémies en créant de mauvaises habitudes alimentaires (194).

En outre, dans les grandes études sur le diabète, il n'a pas été montré de diminution de mortalité chez les groupes ayant une HbA1c plus haute (études VADT et ADVANCE). De plus dans l'étude ACCORD, il a été prouvé qu'il y avait une surmortalité dans le groupe ayant un traitement intensif (HbA1c cible < 6%). Dans l'étude ACCORD les hypoglycémies et les gains de poids de plus de 10kg étaient plus importants dans le groupe intensif. Cela pourrait expliquer cette surmortalité observée.

Nous observons qu'au Centre Hospitalier Gériatrique, les molécules hypoglycémiantes (sulfamides et répaglinide) représentent la majorité des prescriptions d'ADO, d'où un risque élevé d'hypoglycémie en ambulatoire si les patients rentrent chez eux avec ce traitement. De plus la prise de sulfamides ou de répaglinide (195) est parfois associée à une prise de poids

(secondaire à la stimulation de l'insulinosécrétion) et représente un facteur de risque supplémentaire.

Il paraît donc nécessaire de réduire l'utilisation de sulfamides et du répaglinide au profit de la metformine et des inhibiteurs de la DPP4 ayant moins de risques d'hypoglycémie et de prise de poids.

5.2 L'utilisation de la metformine et du répaglinide

La metformine est selon les recommandations, la molécule à utiliser en première intention. Nous avons observé au sein du Centre Hospitalier Gériatrique qu'elle n'apparaît qu'en 2^e position en termes de nombre de prescriptions. Cela pourrait s'expliquer par l'âge des patients, en effet la fonction rénale diminuant avec l'âge, de nombreux prescripteurs préféreraient éviter son utilisation au vu de sa néphrotoxicité.

Nous constatons également que cette néphrotoxicité est bien prise en compte par les gériatres, en effet seul 2 patients sur 21 sont non conformes vis-à-vis des recommandations sur la fonction rénale.

Pour éviter la néphrotoxicité, le choix se porte préférentiellement sur le répaglinide qui est éliminé à 92% par voie biliaire. Cependant, il a été prouvé que le risque d'hypoglycémie avec les glinides est près de 8 fois plus important qu'avec la metformine (risque relatif à 7,92) (196).

Molécules	Number of studies	RR for hypoglycaemia
Sulfonylureas	2	2,63 (0,76 ; 9,13)
Glinide	2	7,92 (1,45 ; 43,21)
Alpha Glucosidase Inhib	2	0,60 (0,08 ; 4,55)
Gliptin	8	0,67 (0,30 ; 1,50)
GLP1 analogs	2	0,94 (0,42 ; 2,12)
Total	19	1,43 (0,89 ; 2,30)

Figure 46 : Risque relatif d'hypoglycémies des classes d'antidiabétiques oraux vis à vis de la metformine

De plus le traitement intensif du diabète (avec les médicaments actuels) pourrait réduire le risque d'insuffisance rénale (prouvé dans le diabète de type1) mais multiplie par 2 le risque d'hypoglycémie sévère (197). Cela persiste également en cas d'insuffisance rénale chronique (198).

Ces arguments vont donc dans le sens des nouvelles recommandations HAS.

Les autres contre-indications de la metformine (RCP) semblent moins bien connues. En effet, la metformine n'est pas interrompue dans des situations d'insuffisance respiratoire ou cardiaque ou dans des cas d'infections (6 non conformités sur 21 prescriptions). Ce point pourrait être amélioré. De nombreux cas clinique de prescription de metformine avec contre-indication sont rapportés dans la littérature(199)(200).

Une étude recensant 47 cas d'acidose lactique associée à la metformine (dont 15 morts) a mis en évidence que (201) :

- La plus part des patients avaient une acidose lactique en association avec une insuffisance rénale
- Il n'y a pas de relation entre les concentrations plasmatiques de metformine et les concentrations d'acide lactique, ni de relations entre les concentrations de ces molécules et la mortalité.
- Les principaux facteurs de risques de mortalités sont : le sepsis, les problèmes cardiaques aigus, et l'insuffisance hépatique terminale.

Enfin, certaines publications mettent l'accent sur l'optimisation du rapport bénéfice/risque et conseillent une poursuite de la metformine en cas d'insuffisance cardiaque mais sous réserve de son interruption « lors d'épisodes où les risques sont décuplés : coprescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, troubles digestifs transitoires à risques de déshydratation (vomissement, épisodes diarrhéiques), ainsi que toute période d'instabilité clinique ou biologique (dyspnée chez un insuffisant cardiaque connu, fluctuation des valeurs de créatininémie) » (202).

Le principal danger est l'acidose lactique à la metformine (MALA) qui est très rare mais associée à une mortalité élevée (30 à 50 %). Notons que d'après une étude résumant 194 publications sur la prescription de metformine 54 à 73% des patients prenant de la metformine

ont au moins une contre-indication à son utilisation qui peut entraîner une acidose lactique (203)(204).

Face à ces arguments nous avons proposé la rédaction d'un guide de bon usage de la metformine (Cf. chapitre 6.1.4).

5.3 L'adaptation du traitement

Selon l'HAS, le traitement doit être adapté en fonction de la cible d'hémoglobine glyquée. Les cibles d'hémoglobine glyquée sont définies chez la personne âgée en fonction de son état « vigoureux », « fragile » ou « malade ». Bien que ces termes soient définis dans les recommandations, leur définition reste floue et il arrive que 2 médecins ne classent pas un même patient dans la même catégorie. Cette appréciation ne répond pas à une formule mathématique et en partie empirique. Ainsi l'adaptation du traitement reste en partie prescripteur dépendante.

Le risque hypoglycémique intervient également dans la prise en charge des patients. Mais les patients hospitalisés bénéficient d'un suivi clinique régulier par le personnel médical et infirmier, qui conduit parfois à demander des dosages glycémiques qui n'auraient pas eu lieu en ambulatoire. Ce suivi rapproché des patients fait qu'en 3 mois une seule hypoglycémie a été observée. Dans un tel contexte, l'adaptation des traitements en fonction des habitudes alimentaires et du cadre de vie du patient reste difficile.

L'adaptation du traitement du diabète de type 2 nécessite donc une relation directe avec le patient pour connaître son cadre de vie. Cela fait appel à la fois à des notions sociales et médicales, c'est pourquoi ils n'ont pas été pris en compte dans notre étude.

5.4 Limites et intérêts de l'audit

Comme tout travail d'évaluation, cette étude présente plusieurs limites.

Le premier facteur limitant est l'ambiguïté des recommandations concernant la personne âgée. Comme nous l'avons constaté, il est souvent difficile pour un gériatre de distinguer un patient « fragile » et un patient « malade » dans un contexte d'hospitalisation.

Le deuxième facteur limitant est institutionnel. Certains des dossiers ont été difficile à obtenir en raison de problèmes organisationnels et conjoncturels : ils étaient déjà archivés, or l'établissement ne dispose pas d'archiviste. De plus, le recueil des données s'est déroulé en

grande partie durant un changement de direction de l'hôpital, période peu propice à la disponibilité des médecins pour le lancement de l'étude (réunion d'ouverture).

En dépit de ces limites, ce travail présente des intérêts non négligeables.

Pour commencer, il s'inscrit dans une démarche d'évaluation, qui est un critère retenu à la certification (205).

De plus, les ADO au sein de la population âgée ont fait l'objet de plus en plus de publications. Cette étude permet donc de disposer de premières données descriptives et évaluatives objectives sur leur utilisation au CHG du Mont d'OR.

A travers une recherche d'exhaustivité en collectant les données rétrospectives et prospectives, 50 prescriptions ont pu être recueillies sur l'ensemble des services du Centre Hospitalier Gériatrique: cela représente un échantillon de taille significative, sur lequel des statistiques peuvent être effectuées.

Les prescripteurs se sont montrés intéressés par le projet, et se sont mobilisés en aidant au remplissage des fiches de recueil de données.

De plus, les objectifs affichés lors de l'initiation du projet ont été atteints.

Le premier objectif était d'effectuer une évaluation des pratiques de prescription des ADO au sein de la population âgée. Ce travail a pu être effectué à travers le relevé de différents critères biologiques, et cliniques, et par l'analyse de critères de conformité, choisis pour couvrir différents aspects à prendre en compte pour la conformité de prescription d'un ADO (conformité aux contre-indications au RCP, conformité aux recommandations HAS, risque de néphrotoxicité). Cette évaluation a permis de révéler un nombre de non-conformités non négligeable, en particulier pour l'utilisation de la metformine (on rappelle que près d'un tiers des prescriptions collectées étaient non conformes pour ce critère seul).

Le second objectif est pédagogique, et vise à construire une « boîte à outils » de bon usage des ADO, à destination des prescripteurs et des pharmaciens. Il est développé dans la partie suivante.

Ce travail présente donc également une vocation pédagogique auprès des médecins et des pharmaciens à travers la diffusion des résultats qui sera réalisée, ainsi que de la réalisation des documents de bon usage.

6 Mesures d'amélioration

La dernière étape de l'audit clinique consiste à établir des mesures d'amélioration en vue d'améliorer les résultats de l'audit à la prochaine évaluation.

Ainsi, les résultats de ce premier audit ont montré un nombre de non-conformités non négligeable.

6.1 Mesures d'amélioration à visée des prescripteurs et pharmaciens

Pour éviter ces non conformités et faciliter le travail des prescripteurs et des pharmaciens, 4 outils sont proposés :

- Une fiche rappel sur les HbA1c cibles pour chaque type de patient
- Une fiche rappel sur les traitements possible en fonction de la clairance rénale
- Un fiche des traitements disponibles et des posologies disponibles
- Un Guide de bon usage pour la metformine

6.1.1 Fiche rappel sur les HbA1c cibles pour chaque type de patients

Cibles d'hémoglobine glyquée pour chaque typologie de patient.

La mesure d'HbA1c doit être faite tous les 3 mois, car elle reflète la glycémie moyenne sur 3 mois.

Age	> 75 ans			≤ 75 ans	
Etat du patient	Vigoureux	Fragile	Malade	Patients avec antécédents macro-vasculaire ou IRC sévère ou terminale ou comorbidité grave ou espérance de vie inférieure à 5 ans	Autres
HbA1c cible en %	≤7%]6;7]	≤8%]7;8]	≤9%]8;9]	≤8%]7;8]	≤7%]6;7]

Les personnes dites « **vigoureuses** » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes ;

Les personnes dites « **fragiles** » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation ;

Les personnes dites « **malades** » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.

Figure 47 : Fiche rappel sur les HbA1c cibles pour chaque type de patients

6.1.2 Fiche rappel sur les traitements possible en fonction de la clairance rénale

Traitements du diabète de type 2 et fonction rénale en monothérapie						
DCI	Nom commercial	Classe thérapeutique	DFG<15ml/min	DFG<30ml/min	DFG<60ml/min	DFG> 60 ml/min
Metformine	Glucophage	Biguanides	CI	1500mg/j max	3000mg/j max	
Répaglinide	Novonorm	Glinides	0,5mg/j en initiation	4mg/j en entretien	16mg/j max	
Glibenclamide	Daonil/Gucovance	Sulfamide hypoglycémiant	CI	2,5mg/j en initiation 15mg/j max		
Glipizide LP	Ozidia/Glibenese		CI si + de 65 ans			
Glimépiride	Amarel		1mg/j initiation	4 ou 6mg/j max*		
Gliclazide LM	Diamicron		30mg/j initiation	120mg/j max		
Acarbose	Glucor	Inhibiteurs de l'α glucosidase*	CI	50mg 3×/j à 200mg 3×/j		
Miglitol	Diastabol		CI	50mg 3×/j à 100mg 3×/j		
Sitagliptine	Januvia / Xelevia	Inhibiteurs de la DPP 4	25mg/j max		50mg/j max	100mg/j max
Vildagliptine	Galvus		50mg/j max			
Saxagliptine	Onglyza		CI	2,5mg/j max		

*Glimépiride : la posologie maximale possible est de 6mg par jour, mais une posologie supérieure à 4mg/j ne donne qu'exceptionnellement de meilleurs résultats

* Inhibiteurs de l'α glucosidase : adapter les posologies en fonction de la tolérance digestive et de la réponse clinique

Pour tous les sulfamides : préférer des posologies basses chez les sujets de + de 65 ans

Avec la metformine, des études recommandent une association de vitamine B12

Figure 48 : Fiche rappel sur les traitements possible en fonction de la clairance rénale (156)(206)

6.1.3 Fiche des traitements et des posologies disponibles

<u>Les traitements et posologies disponibles</u>					
Classe	Principe Actif	Princeps	Dosage	Dose/j mini maxi	Nb prises /j
Biguanide	Metformine	Glucophage	Cp à 500mg Cp à 850mg Cp à 1000mg	500mg – 3000mg	1 à 3
		Stagid	Cp à 700mg		
Inhibiteur des α glucosidases	Acarbose	Glucor	Cp à 50mg Cp à 100mg	150mg – 600mg	3 (avant chaque repas)
	Miglitol	Diastabol	Cp à 50mg Cp à 100mg	150mg – 300mg	3 (avant chaque repas)
Sulfamides 2 ^e génération	Glibenclamide	Daonil faible Hemi Daonil Daonil	Cp à 1,25 mg Cp à 2,5 mg Cp à 5mg	1,25mg – 15mg	2 à 3
	Glilazide	Diamicron LM Glydium LM	Cp à 30mg Cp à 60mg Cp à 30mg	30mg - 120mg	1 à 4
	Glimepiride	Amarel	Cp à 1mg Cp à 2mg Cp à 3mg Cp à 4mg	1mg – 6mg	1
	Glipizide	Glibenese Minidiab Ozidia LP	Cp à 5mg Cp à 5mg Cp à 5mg Cp à 10mg	2,5mg – 20mg 2,5mg – 20mg 5mg – 20mg	2 à 3
Glinides	Répaglinide	Novonorm	Cp à 0,5mg Cp à 1mg Cp à 2mg	0,5 à 16mg	2 à 3 (avant chaque repas)
Inhibiteurs DPP4 Gliptines	Sitagliptine	Januvia	Cp à 50mg Cp à 100mg	25mg à 100mg	1
		Xelevia	Cp à 50mg Cp à 100mg		1 à 2
	Vildagliptine	Galvus	Cp à 50mg	50 à 100mg	2
	Saxagliptine	Onglyza	Cp à 5mg	2,5 à 5mg	1 Ne pas couper les comprimés
Analogues GLP1	Exanetide	Byetta	Solution à 5 μ g Solution à 10 μ g	10 μ g à 20 μ g	2
	Liraglutide	Victoza	Solution à 6mg/ml	0,6 à 1,8mg/j	1

Figure 49: Liste des traitements en monothérapie et posologies disponibles sur le marché français en 2014. On constate que la saxagliptine est utilisable à 2,5mg/j chez l'insuffisant rénal mais n'est vendue qu'en comprimés de 5mg non sécable et ne devant pas être découpé. De même, les comprimés de sitagliptine, bien que pouvant être coupés ou écrasés ne sont vendus qu'en comprimés pelliculés de 50mg et 100mg. C'est pourquoi nous conseillons une orientation préférentielle des prescriptions vers la vildagliptine, qui pourrait à terme être inscrite au livret thérapeutique.

Liste des associations et posologies :

EUCREAS 50mg/1000mg : 1000mg + 50mg

GLUCOVANCE 1000mg/5mg : metformine 1000mg + glibenclamide 5mg

GLUCOVANCE 500mg/2mg : metformine 500mg + glibenclamide 2mg

GLUCOVANCE 500mg/5mg : metformine 500mg + glibenclamide 5mg

JANUMET 50mg/1000mg : metformine 1000mg + sitagliptine 50mg

KOMBOGLYZE 2,5mg/1000mg : metformine 1000mg + saxagliptine 2,5mg

VELMETIA 50mg/1000mg : metformine 1000mg + sitagliptine 50mg

Figure 50: Liste des associations fixes disponibles sur le marché français en 2014

6.1.4 Guide de bon usage de la metformine

BON USAGE DE LA METFORMINE : RAPPELS ET RECOMMANDATIONS

RAPPELS :

L'acidose lactique constitue la complication la plus grave du traitement par metformine avec une mortalité de l'ordre de 30%. Son incidence est de 4 à 5/100 000 patients/an. Elle survient dans la majorité des cas chez des patients en situation d'hypoxie tissulaire et/ou de diminution de la clairance de la créatinine.

Les contre-indications strictes ont vu récemment leur nombre diminuer dans les recommandations des sociétés savantes en raison du bénéfice prouvé de cet ADO.

Il est cependant important de rappeler les règles d'adaptation de la posologie et de bon usage de la metformine, notamment chez la personne âgée avec comorbidités et en cas d'altération de la fonction rénale.

→ Rappel des règles de prescription / fonction rénale :

- clairance de la créatinine >60 ml/minute : dose optimale 2 à 2.5 grammes par 24H en deux ou trois prises
- 30 < clairance de la créatinine < 60 ml/minute : adapter la dose de metformine. Ne pas dépasser 1500 mg/24H
- clairance de la créatinine < 30 ml/minute : contre-indication à la metformine

EN PRATIQUE : Patient traité par metformine et survenue d'évènements intercurrents

→ Interruption systématique de la metformine en cas de :

- Apparition de troubles digestifs (diarrhée, vomissements...) liés ou non à la metformine, a fortiori dans les situations où la metformine paraissait bien tolérée sur le plan digestif
- Toute situation d'agression aiguë : intervention chirurgicale, infection grave, décompensation d'une insuffisance cardiaque, infarctus aigu du myocarde, atteinte hépatique...)
- Introduction d'un traitement susceptible de modifier le DFG (diurétiques, IEC...)
- Situation d'hypoxie : apparition d'insuffisance respiratoire
- Réalisation d'un examen radiologique avec injection de produit de contraste.

→ **Contrôle des glycémies** : en cas d'élévation, indication d'insulinothérapie et demande d'avis auprès d'une endocrinologue

Références :

- *Recommandations de L'HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013*

- *Recommandations ADA/EASD 2012 Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : stratégie centrée sur le patient*

Figure 51 : Guide de bon usage de la metformine

Ce guide est nécessaire puisque la metformine est une des molécules les plus prescrites et ayant le plus de contre-indications.

6.2 Mesures d'amélioration à visée des patients

Ce travail pourrait servir de support à destination des professionnels de santé voulant mettre en place une éducation thérapeutique pour les patients ayant un diabète de type 2. Dans le cadre d'un hôpital gériatrique, l'éducation thérapeutique ne peut être envisagée que sur un nombre restreint de patients, exempts de trouble cognitifs.

Une note pour les patients traités par de la metformine et quittant l'hôpital en vue d'une thérapie en ambulatoire a également été rédigée.

VOUS ETES TRAITES PAR DE LA METFORMINE (GLUCOPHAGE® ou STAGID®) ?

Ce traitement est le traitement de première intention dans le diabète de type 2. Il s'est révélé très efficace mais présente quelques inconvénients. Pensez à prévenir votre médecin que votre traitement contient de la metformine dans les situations suivantes :

- ✓ **Apparition de troubles digestifs (diarrhées, vomissements...)**
- ✓ **Intervention chirurgicale (en parler au chirurgien ou à l'anesthésiste)**
- ✓ **Réalisation d'un examen radiologique avec injection de produit de contraste**

Figure 52 : Note d'information pour les patients traités par insuline

7 Bilan et perspectives

7.1 Bilan

Le bilan de ce travail est positif, l'ensemble des objectifs de l'audit ayant été atteints. L'audit réalisé a permis d'évaluer les pratiques de prescriptions en termes de traitements antidiabétiques au sein d'une population âgée, candidate majeure au traitement des ADO.

89 dossiers ont pu être collectés, ce qui est significatif même si cela ne permet pas d'extrapoler à la population gériatrique générale étant donné les nombreuses sous population chacune nécessitant un traitement particulier. Cette étude est à replacer dans un contexte où des nouvelles molécules plus adaptées à la population gériatrique font leur apparition.

L'analyse des critères de non-conformité a montré, pour mémoire, 3/4 de non-conformité pour le seul critère d'évaluation de l'HbA1c (définissant le besoin d'intensification ou d'atténuation du traitement). Ce nombre élevé met en évidence la méconnaissance des récents référentiels par certains prescripteurs.

C'est dans la perspective d'une amélioration des pratiques de prescriptions que des guides de bon usage et les fiches rappels, présentés précédemment, ont été construits, à destination des prescripteurs, des pharmaciens et des patients.

Ce travail a également abouti à une publication sous forme de communication affichée au congrès HOPIPHARM les 14, 15 et 16 mai 2014 à La Rochelle. Ce poster est présenté en annexe 5.

7.2 Perspectives

En premier lieu, ce travail permettra de faire un retour aux prescripteurs un retour sur l'état des lieux des pratiques de prescriptions et de diffuser les informations des dernières recommandations. A la pharmacie, notre audit a contribué à pouvoir orienter et mettre en garde les prescripteurs concernant des posologies erronées, ou des interactions médicamenteuses.

Dans un second temps, les documents élaborés à la suite de l'audit et présentés dans ce travail devront être proposés et discutés en COMEDIMS et Conférence Médicale d'Établissement (CME). Une fois approuvés par les instances médicales, ils pourront être intégrés à la routine de l'établissement. L'objectif sera alors de vérifier leur bonne

appropriation, mais également de les enrichir en fonction des demandes des prescripteurs, des patients et des nouveaux médicaments à venir. En effet de nouvelles classes d'ADO devraient faire leur apparition sur le marché dans les prochaines années. Cela entraîne déjà une évolution des pratiques (vers des molécules moins hypoglycémiantes) qui devrait mener le COMEDIMS à réviser le choix des ADO inscrits au livret thérapeutique de l'établissement, avec une nécessaire introduction des inhibiteurs de DPP4.

Quelques mois après ces modifications effectuées par les instances (CME et COMEDIMS), effectuer un second tour d'évaluation permettra d'observer l'efficacité des changements mis en œuvre et d'intégrer les nouvelles molécules aux documents proposés aux prescripteurs et patients.

Notre travail s'inscrit dans une démarche globale de l'établissement sur la prise en charge du diabète et ne prend pas en compte l'insulinothérapie. Ainsi ce travail pourrait être poursuivi en se focalisant sur l'insulinothérapie avec 3 axes principaux :

- La révision des insulines inscrites au livret thérapeutique de l'établissement
- L'étude et la standardisation des protocoles d'injection d'insuline sur l'établissement
- L'étude approfondie des dispositifs médicaux et des techniques d'administration.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : M. TFAZZOLI

L'apparition de nouvelles classes d'antidiabétiques oraux a conduit la Haute Autorité de Santé à publier en 2013 des recommandations redéfinissant la « stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». La forte prévalence de cette pathologie en gériatrie et le potentiel iatrogène des antidiabétiques oraux nous ont conduits à auditer la prise en charge médicamenteuse du diabète au sein de notre Centre Hospitalier Gériatrique.

Après avoir rapporté les stratégies thérapeutiques actuelles et à venir, l'objectif est de réaliser un état des lieux des prescriptions antidiabétiques, puis d'évaluer la conformité de la prise en charge par rapport aux recommandations : objectifs thérapeutiques fixés par la Haute Autorité de Santé (cible d'hémoglobine glyquée) et respect des résumés des caractéristiques du produit concernant notamment la prise en compte de la fonction rénale et les contre-indications. Ce travail s'intègre dans une réflexion institutionnelle sur le bon usage des antidiabétiques, avec à la clé, la rédaction et la diffusion d'un guide de bonnes pratiques qui sera complété ultérieurement par un volet sur l'insulinothérapie.

Un audit clinique ciblé a été réalisé sur l'ensemble des patients de l'hôpital un jour donné. Plusieurs outils ont été mis au point : grille de recueil de données, grille d'évaluation de conformité (12 critères) et leurs guides de remplissage respectifs. Les données ont été collectées en 3 étapes : extraction des prescriptions du logiciel Génois® à la pharmacie le 29/10/2013 ; dans le trimestre qui a suivi, recueil des données cliniques et biologiques dans l'unité de soins et entretien avec le prescripteur pour affecter chaque patient à l'une des 3 catégories gériatriques

(vigoureux, fragile, malade), chacune étant associée à une cible d'hémoglobine glyquée (respectivement 7% ; 8% et 9%).

Sur 553 patients présents le 29/10/2013, 89 (16%) recevaient au moins un antidiabétique, et 50 (9%) un antidiabétique oral. Le plus utilisé est le répaglinide, sans doute en raison de sa maniabilité, suivi de la metformine et du gliclazide. Alors qu'aucun patient traité par antidiabétiques oraux n'a été étiqueté vigoureux, les hémoglobines glyquées sont majoritairement inférieures à 7%, voire 6% (pour 14 patients). Concernant les résumés des caractéristiques du produit, la metformine génère le plus de non conformités (1/3 des prescriptions par rapport à la fonction rénale selon Cockcroft) mais les recommandations de la Haute Autorité de Santé et le résumé des caractéristiques du produit divergent sur la clairance minimale autorisée (selon les critères de la Haute Autorité de Santé, ce taux n'est plus que de 10% (2/21)).

Cette étude montre une prise en charge trop incisive du diabète de type 2 par nos gériatres qui, bien que sensibilisés au potentiel iatrogène des antidiabétiques oraux, semblent ne pas encore avoir intégré les récentes recommandations de la Haute Autorité de Santé. Ce travail ambitionne d'y remédier. Ainsi, pour soutenir les différents axes d'améliorations, il a été élaboré différents guides de bon usage à destination des prescripteurs, pharmaciens et patients.

Le Président de la thèse,
Nom GAZARIE

Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **11 DEC. 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Bibliographie

1. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le Défi du Diabète à l'Horizon 2030 [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.afro.who.int/centre-des-medias/communiqués-de-presse/item/4180-le-defi-du-diabete-a-lhorizon-2030.html?lang=fr>
2. IDF (International Diabetes Federation). IDF Diabetes Atlas sixth edition [Internet]. International Diabetes Federation; 2013 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
3. GARIANI K, HAGON-TRAUB I, PHILIPPE J, Diabète de type 1 ou 2 ? ou autre ? Diabète. 2009 Jun 3;Volume 206(22):1248–53.
4. Rapport de l'OMS. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia [Internet]. 2006 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf
5. GABIR MM, HANSON RL, DABELEA D, IMPERATORE G, ROUMAIN J, BENNETT PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in the Diagnosis and Prediction of Diabetes. DIABETES CARE. 2000 Aug;23(8):1108–12.
6. HAS (Haute Autorité de Santé). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Recommandations Janvier 2013 [Internet]. 2013 Jan. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
7. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
8. FAGOT-CAMPAGNA A, ROMON I, FOSSE I, ROUDIER C, et. Al. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2010. Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf
9. Astra Zeneca. Diabetes information [Internet]. Astra Zeneca Pharmaceuticals - FDA; 2006. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/warninglettersandnoticeofviolationletterstopharmaceuticalcompanies/ucm053622.pdf>
10. Australian Government Department of Health. Diabetes risk assessment tool [Internet]. Australian Government Department of Health; Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/diabetesRiskassessmentTool>
11. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). La prévention du diabète sucré [Internet]. Genève; 1994 [cited 2014 Nov 23]. Report No.: 844. Available from: http://www.who.int/blindness/diabete_texte.pdf

12. HAS (Haute Autorité de Santé. Guide) - Affection de longue durée - Diabète de type 2 [Internet]. 2007 Jul. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype2_revunp_vu_cd.pdf
13. Assurance Maladie. Diabète de type 2 - Risquez-vous d'être atteint d'un diabète de type 2? [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-2/risquez-vous-detre-atteint-dun-diabete-de-type-2.html>
14. GRANT SFA, THORLEIFSSON G, REYNISDOTTIR I, BENEDIKTSSON R, MANOLESCU A, SAINZ J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):320–3.
15. BECK-NIELSEN H, GROOP LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994 Nov;94(5):1714–21.
16. CAUCHI S. CNRS UMR8199 - Génétique et épigénétique du diabète de type2 [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www-good.ibl.fr/index.php/genetique-et-epigenetique-du-diabete-de-type2>
17. Collège des enseignants d'endocrinologie. Diabète sucre de type 2 de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2004 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/endocrinologie/item233B_diab_type2.pdf
18. SCHEEN AJ, VAN GAAL LF, Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : Plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Médicale Liège.* 2005;60(5-6):566–71.
19. JULLIEN D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2008 Feb;135, Supplement 4:243–8.
20. Blicklé JF. Traitements oraux du diabète. Elsevier, Paris. Encyclopédie de médecine chirurgicale. 1999. p. 14.
21. Anonyme. Diabète non insulino dépendant ou diabète de type 2 [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://residanat.over-blog.com/article-diabete-non-insulinodependant-ou-diabete-de-type-2-92843566.html>
22. LECAQUE J. Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique [Internet]. [Nancy]: Nancy I; 2011 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_LECAQUE_JENNIFER.pdf
23. Société Française d'Endocrinologie. Item 233-C – Complications dégénératives et métaboliques du diabète [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.s fendocrino.org/article/394/item-233-c-ndash-complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete>
24. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). OMS | Maladies oculaires prioritaires [Internet]. WHO. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index.htm>

25. DAWSON CR, SCHWAB IR. Epidémiologie de la cataracte — importante cause de cécité évitable. *Bull World Health Organ.* 1981;59(6):827–36.
26. LIEBOWITZ, H.M. ET AL. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol.* 1980;24:335–610.
27. HAS (Haute Autorité de Santé). Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) - Recommandations professionnelles [Internet]. 2007 mai [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf
28. ESCALANTE M. Prise en charge des lésions des pieds diabétiques [Internet]. [cited 2014 Nov 23]; Lyon. Available from: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=2968981>
29. HAS (Haute Autorité de Santé). Séances de prévention des lésions des pieds chez le patient diabétique, par le pédicure-podologue. [Internet]. 2007 Juillet [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_pied_diabetique.pdf
30. STAMM C, ZANCHI A, BURNIER M. Diabète et insuffisance rénale terminale. Evolution en huit ans dans le canton de Vaud. *Rev Médicale Suisse.* 2011;7:495–9.
31. Anonyme. Complications du diabète (type 1 et 2) - La néphropathie diabétique [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.2.html>
32. Anonyme. Complications du diabète (type 1 et 2) - Macroangiopathie diabétique. [cited 2014 Nov 23]; Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.3.html>
33. ARQUIZAN C. Pathologies vasculaires cérébrales du diabétique. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* [Internet]. Huveaux; 2004 [cited 2014 Nov 23]. p. 29–32. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16336404>
34. MIKI T, YUDA S, KOUZU H, MIURA T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev.* 2013 Mar;18(2):149–66.
35. Collège des enseignants de médecine vasculaire et de chirurgie vasculaire. Item 131 : Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://umvf.univ-nantes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_131a/site/html/cours.pdf
36. SILVERA L, SIMON D, TRUTT B, BLANCHON B, PARMENTIER M, HECQUARD P. Description des diabétiques de type 2 d'Ile-de-France âgés de 70 ans au plus. *Diabetes Metab.* 2000;26:69–76.
37. INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Résultats de l'étude Enetred 2007 : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques. Document à visée des patients. [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/professionnels-sante/pdf/entred-resultats-patients.pdf>

38. Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle Calédonie. Dossier de presse : Journée mondiale du diabète [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 23]. Available from: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=15&ved=0CE0QFjAEOAo&url=http%3A%2F%2Fwww.ass.nc%2Fpublication%2Fdoc_download%2F827-dossier-de-presse-jmd-2013&ei=O9fnUp_9JoLDyQPmkIGQCA&usg=AFQjCNFVu0iQCWNjaZcjPwiScm9d0jwzyA&sig2=6cbXI_RfMT3t87q4JWvbHQ&bvm=bv.59930103,d.bGQ&cad=rja
39. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide parcours de soins - Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf
40. NATHAN DM, KUENEN J, BORG R, ZHENG H, SCHOENFELD D, HEINE RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1473-8.
41. PHILIPPE J. L'hémoglobine glyquée (hba1c). *Rev Médicale Suisse* [Internet]. [cited 2014 Nov 23];(2314). Available from: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=20784>
42. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 23]. Report No.: WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf
43. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Principes de dépistage du diabète de type 2 [Internet]. 2003 Février [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf
44. LEGRAIN S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
45. BOUCHON J.P. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. *Rev Prat*. 1984;34(888-92).
46. LEGRAIN S. Pourquoi développer des aides à la prescription chez le sujet très agé ? [Internet]. HAS; 2008. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/justificatif_pmsa_et_cheminements_cliniques_080708.pdf
47. HARAMBURU F, MIREMONT-SALAME G, CHAUVEAUX AM, DUPOUY DUPON C, LECRAOART I, NICOLLE P, et al. Interactions médicamenteuses : Quelles associations formellement contre-indiquées. Union Régionale Caiss Assur Mal Région Aquitaine [Internet]. 2004 [cited 2014 Nov 23]; Available from: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/afci.pdf>

48. DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes), de l'Evaluation et des Statistiques. L'état de santé de la population en France [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Nov 23]. Report No.: 2011. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/01-l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011,9985.html>
49. ALLONIER C, DOURGNON P, ROCHEREAU T, IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé). Enquête sur la santé et la protection sociale 2008. [Internet]. 2010 Juin. Report No.: 547 (biblio n°1800). Available from: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2010/rap1800.pdf>
50. Académie nationale de Pharmacie. Personnes âgées et médicaments [Internet]. 2005 Juin [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf
51. IPSOS : Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments [Internet]. Cnamts : Caisse Nationale D'assurance Maladie des Travailleurs Salariés; 2005 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/331929/>
52. Effets indésirables graves des soins en France, suite: l'étude Eneis 2. Rev Prescrire. 2011;31(338):913–7.
53. ASTRAND B, ASTRAND E, ANTONOV K, PETERSSON G. Detection of potential drug interactions - a model for a national pharmacy register. Eur J Clin Pharmacol. 2006 Sep;62(9):749–56.
54. DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques). Sécurité du patient. Solidar Santé [Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 23];24. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier24.pdf>
55. MICHEL P, MINODIER C, MOTY-MONNEREAU C, LATHELIZE M, DOMEQ S, CHALEIX M, et al. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité. 2011 mai [cited 2014 Nov 23];(761). Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er761.pdf>
56. BLICKLE J.F., ATTALI Z., BROCKER P., DE REKENEIRE N., VERNY C., LEUTENEGGER M. Le diabète du sujet âgé. Diabetes Metab. 1999;25(1):84–93.
57. MENEILLY GS, CHEUNG E, TESSIER D, YAKURA C, TUOKKO H. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. J Gerontol. 1993 Jul;48(4):M117–21.
58. JACKSON RA. Mechanisms of age related glucose intolerance. DIABETES CARE. 1990;13(2):9–19.
59. BROCKER P., CAPRIZ-RIBIERE F., HIERONIMUS S. Hypoglycémies chez le diabétique âgé. Rev Généraliste Gériatrie. 1997;31:9–13.
60. YIN J, XING H, YE J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. Metab - Clin Exp. 2008 May 1;57(5):712–7.
61. Société Française d'Endocrinologie. Item 233-A – Diabète sucré de type 1 [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.s fendocrino.org/article/392/item-233-andash-diabete-sucre-de-type-1>

62. Anonyme. Insulines & préparations galéniques d'insulines [Internet]. Pharmétudes; [cited 2014 Nov 23]. Available from: Insulines & préparations galéniques d'insulines
63. Histoire succincte du diabète et de ses traitements [Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 23]. Available from: Insulines & préparations galéniques d'insulines
64. Anonyme. Quelques exemples de structures [Internet]. Université Strasbourg; [cited 2014 Nov 23]. Available from: <https://ed414-openlab.unistra.fr/les-tp/proteines-et-genetique-2012-2013/pour-preparer-le-tp/parlons-proteines/quelques-exemples-de-structures/>
65. COLETTE C, MONNIER L. Trouver de nouvelles insulines pour moduler leur profil d'action : pourquoi tout n'est-il pas possible ? : How to develop insulin preparations with new profiles: A challenge with no place for hazard. *Médecine Mal Métaboliques*. 2012 Feb;6(1):49–58.
66. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Répertoire des spécialités pharmaceutiques [Internet]. 2014. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
67. HUSSON MC et al. Insulines : utilisation pratique. Doss CNHIM [Internet]. 2006 [cited 2014 Nov 23];27(3). Available from: http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers_2006/DOSSIER_2006_3.pdf
68. GUALANDI-SIGNORINI A.M., GIORGI G. Insulin formulations – a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2001;5:73–83.
69. Novo Nordisk A/S. Actrapid 40 UI/ml, solution injectable : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. EMA : European Medicines Agency; 2002 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000424/WC500021658.pdf
70. Novo Nordisk A/S. Novorapid - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. EMA : European Medicines Agency; 2009 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf
71. BECKER RHA, FRICK AD. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glulisine. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):7–20.
72. MARTY L. Les nouvelles insulines. Leur utilisation en pratique. [Internet]. SOFOMECC; 2007 Dec 13 [cited 2014 Nov 23]; Carcassonne. Available from: http://sofomec11.free.fr/Diapos/Gyneco_endocrino/Les_nouvelles_insulines.pdf
73. Commission des communautés Européennes. Décision de la commission du 14-XI-2006 retirant, à la demande du titulaire, l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain "Monotard - insuline humaine (ADNr)" octroyée par la décision C(2002)3795 [Internet]. C(2006)5547 Nov 14, 2006. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006111415508/dec_15508_fr.pdf

74. DONNASSON S. Arrêt de commercialisation des insulines Monotard® et Ultratard® au 1er novembre 2005 [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.gazettelabo.fr/archives/breves/2005/0705/insuline.htm>
75. WALSH G, MURPHY B. Biopharmaceuticals, an Industrial Perspective. Springer Science & Business Media; 1999. 532 p.
76. BAILEY CJ, BARNETT AH. Why is Exubera being withdrawn? BMJ. 2007 Dec 1;335(7630):1156.
77. Sanofi Aventis Deutschland GmbH. Extrait - Liste des documents de référence : Insuman comb 50 100 UI/ml, suspension injectable en flacon [Internet]. ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament; 2000 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68163961>
78. Health Canada - Santé Canada. It's your Health. Insulin Products [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/insul-fra.php>
79. EMA (European Medicines Agency). Abrasia : Authorisation details [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002835/human_med_001790.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
80. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Abasria (insuline glargine), Clopidogrel/ASATeva, Daklinza (daclastavir), Velporo, Vizamyl (flutemetamol f-18), Triumeq (abacavir/dolutegravir/lamivudine) : retour sur la réunion de juin 2014 du CHMP - Point d'information [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Abasria-insuline-glargine-Clopidogrel-ASATeva-Daklinza-daclastavir-Velporo-Vizamyl-flutemetamol-f-18-Triumeq-abacavir-dolutegravir-lamivudine-retour-sur-la-reunion-de-juin-2014-du-CHMP-Point-d-information>
81. Novo Nordisk. Disponibilité dans le monde entier de l'insuline Novo Nordisk [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: http://chf.novonordisk.ch/documents/article_page/document/diab_service_insulinimausland.asp
82. Sanofi. Diabète [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.sanofi.com/produits/diabete/diabete.aspx>
83. Sanofi. Communiqué de presse : Sanofi annonce des résultats positifs de phase 3 pour Toujeo® [Internet]. 2014 [cited 2014 Jan 23]. Available from: http://www.sanofi.com/Images/36703_20140614_ADA-Toujeo_fr.pdf
84. WITZ P. IR Thematic Call on Diabetes [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2014 Nov 23]; San Francisco. Available from: http://en.sanofi.com/Images/36711_IRCall_2014_ADA_FINAL.pdf
85. JONASSEN I, HAVELUND S, HOEG-JENSEN T, STEENSGAARD DB, WAHLUND P-O, RIBEL U. Design of the Novel Protraction Mechanism of Insulin Degludec, an Ultra-long-Acting Basal Insulin. Pharm Res. 2012 Aug 1;29(8):2104–14.

86. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1154–62.
87. BEALS JM, BUTLER CUTLER G, DOYLE B, HANSEN RJ, LI S, SHIRANI S, et al. Pegylated insulin lispro compounds [Internet]. EP2288375 A1, 2011 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.google.com/patents/EP2288375A1>
88. MADSBAD S. LY2605541—A Preferential Hepato-Specific Insulin Analogue. *Diabetes.* 2014 Feb 1;63(2):390–2.
89. HULL T. Lilly’s Basal Insulin Peglispro Shows Superiority in HbA1c Reduction Compared to Insulin Glargine in Three Phase III Trials in Patients with Type 2 Diabetes [Internet]. Lilly; 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=847123>
90. MCCULLY M. Lilly’s Basal Insulin Peglispro Demonstrated HbA1c Superiority against Lantus® in Phase III Trials in Patients with Type 1 Diabetes [Internet]. Lilly; 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=869098>
91. FDA (Food and Drug Administration). Press Announcements - FDA approves Afrezza to treat diabetes [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403122.htm>
92. Anonyme. Afrezza: An exhaustive comparison of Exubera and Afrezza. [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://afresa.blogspot.fr/2010/05/exhaustive-comparison-of-exubera-and.html>
93. HEINEMANN L. The Failure of Exubera: Are We Beating a Dead Horse? *J Diabetes Sci Technol Online.* 2008 May;2(3):518–29.
94. L’essentiel Online - Une insuline à inhaler bientôt commercialisée - Monde [Internet]. L’essentiel Online. 2014 [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.lessentiel.lu/fr/news/monde/story/17994769>
95. LEONE-BAY A, BAUGHMAN R, SMUTNEY C, KOCINSKY J. Innovation in Drug Delivery by inhalation. *MannKind Coporation.* 2010;4–8.
96. BAILEY CJ. Metformin—An update. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* 1993 Nov;24(6):1299–309.
97. FORETZ M, HÉBRARD S, LECLREC J, ZARRINPASHNEH E, SOTY M, MITHIEUX G, et al. Le médicament en première ligne dans le traitement du diabète de type 2 dévoile ses secrets de fonctionnement [Internet]. INSERM (Institut National de la santé et de la recherche médicale) ; [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/le-medicament-en-premiere-ligne-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2-devoile-ses-secrets-de-fonctionnement>

98. PFEIFER MA, HALTER JB, JUDZEWITSCH RG, BEARD JC, BEST JD, WARD WK, et al. Acute and chronic effects of sulfonylurea drugs on pancreatic islet function in man. *Diabetes Care*. 1984 Jun;7 Suppl 1:25–34.
99. GUARDADO-MENDOZA R, PRIOLETTA A, JIMÉNEZ-CEJA LM, SOSALE A, FOLLI F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci AMS*. 2013 Oct 31;9(5):936–43.
100. RABASA-LHORET R, CHIASOON J-L. Inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Médecine Thérapeutique Endocrinol Reprod*. 2000 Jun 29;2(3):198–204.
101. SCHEEN A. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Médicale Liège*. 2007;62(4):217–21.
102. Sénat. Un cadre juridique européen renforcé : la directive 2004/24/CE Et le règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004 [Internet]. Available from: <http://www.senat.fr/rap/104-380/104-3803.html>
103. MIGUERES ML. Ordre du jour : Comité pharmacopée Préparations pharmaceutiques / Pharmacotechnie – CP032014031 [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51d3ee81bbb8369a5e9ee0f1436e0c0a.pdf
104. Conseil de l'Europe, EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé). Pharmacopée européenne: une première monographie de produit fini contenant une substance active chimiquement définie publiée pour enquête publique [Internet]. Commission Européenne de Pharmacopée; 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.edqm.eu/site/Pharmacopée_Européenne_Une_première_monographie_de_produit_fini_contenant_une_substance_active_chimiquement_definie_publiee_pour_enquete_publique_16_mai_2014-fr-31412-2.html
105. SCHEEN A, VAN GAAL LF. Le médicament du mois. Liraglutide (Victoza): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 24];65(7-8). Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/79460>
106. SCHEEN A, VAN GAAL LF. Le médicament du mois. Exenatide (Byetta). Incretinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2008 [cited 2014 Nov 24];63(3). Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/2261>
107. U S. Pioglitazone: mechanism of action. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001 Sep;(121):13–8.
108. EMA (European Medicines Agency). Communiqué de presse : European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

109. EMA (European Medicines Agency). Assessment report for Actos, Glustin, Competact, Glubrava, Tandemact [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000285/WC500126656.pdf
110. HE ZX, YANG T, ZHOU SF. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Focus on Efficacy, Disposition, and Safety. *Austin J Pharmacol Ther.* 2013;1(1):3.
111. GRAUL AI, RABASEDA X, TRACY M, CRUCES E, DULSAT C, JAGO C, et al. The year's new drugs and biologics. *Drugs Today.* 2013;49(1 & 2):33–68 & 117–43.
112. EMA (European Medicines Agency). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use 11/2013 [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/11/WC500155481.pdf
113. FDA (Food and Drug Administration). Press Announcements - FDA approves Trulicity to treat type 2 diabetes [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm415180.htm>
114. EMA (European Medicines Agency). Eperzan. Summary of opinion [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002735/smops/Positive/human_smop_000634.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
115. Janssen-Cilag. Invokana 100mg : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
116. Astra Zeneca. Forxiga 5mg. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
117. SCHEEN AJ, RADERMECKER P, ERNEST P, JANDRAIN BJ. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Médicale Suisse.* 2011;(7):1621–9.
118. RYAN GJ, JOBE LJ, MARTIN R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2005 Oct;27(10):1500–12.
119. SEEWOODHARY J, THORNTON J, BAIN SC. Experimental agents in type 2 diabetes : the next 20 years. *West Lond Med J.* 2010;2(3):29–36.
120. KIM S-H, LEE S-H, YIM H-J. Gemigliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor: first new anti-diabetic drug in the history of Korean pharmaceutical industry. *Arch Pharm Res.* 2013 Oct;36(10):1185–8.

121. WOOD L. Research and Markets: Astellas Pharma's (SGLT-2 inhibitor) Ipragliflozin - Type 2 Diabetes- Forecast and Market Analysis to 2022 | Business Wire [Internet]. Business Wire. 2013 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20131213005339/en/Research-Markets-Astellas-Pharmas-SGLT-2-inhibitor-Ipragliflozin#.VHMN44uG-T9>
122. EMA (European Medicines Agency). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 04/2013 [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf
123. SHERIDAN C. SGLT2 inhibitors race to enter type-2 diabetes market. *Nat Biotechnol.* 2012 Oct 10;30(10):899–900.
124. Hoffmann-La Roche. A Study of Taspoglutide Versus Placebo for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin Plus Pioglitazone. [Internet]. *ClinialTrials.gov*. 2008 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744367?term=taspoglutide&rank=1>
125. ROSENSTOCK J, BALAS B, CHARBONNEL B, BOLLI GB, BOLDRIN M, RATNER R, et al. The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial. *Diabetes Care.* 2013 Mar;36(3):498–504.
126. Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Placebo in Drug-naïve Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAINTM 1) [Internet]. *ClinialTrials.gov*. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02054897>
127. Poxel SA. Poxel lève 13 millions d'euros pour poursuivre le développement de l'Imeglimine, dans le traitement du diabète de type2 [Internet]. 2012 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://lyonbiopole.com/document/Poxele-leve-13-millions-deuro.pdf>
128. PIRAGS V, LEOVITZ H, FOUQUERAY P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Sep 1;14(9):852–8.
129. HENRIKSEN K, BYRJALSEN I, QVIST P, BECK-NIELSEN H, HANSEN G, RIIS BJ, et al. Efficacy and safety of the PPAR γ partial agonist balaglitazone compared with pioglitazone and placebo: a phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 May;27(4):392–401.
130. JIA Z, SUN Y, YANG G, ZHANG A, HUANG S, HEINEY KM, et al. New Insights into the PPAR gamma Agonists for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *PPAR Res.* 2014 Jan 29;2014:e818530.

131. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos[®], Competact[®]) - Communiqué [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-médicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
132. FDA (Food and Drug Administration). Phenformin Hydrochloride; Withdrawal of Approval of New Drug Application : Final Decision [Internet]. 1979 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/briefingbook/1998-3454b1_03_wl38.pdf
133. STROHFELDT P, KETTL H, OBERMAIER U, WEINGES KF. Effects of buformin on the metabolism of the isolated haemoglobin-free perfused hindlimb of normal rats. *Diabetologia*. 1975 Jun;11(3):187–9.
134. KIHIO T, KATO M, USUI S, HIRANO K. Effect of buformin and metformin on formation of advanced glycation end products by methylglyoxal. *Clin Chim Acta*. 2005 Aug;358(1–2):139–45.
135. SEKSO M, SOLTER M, ZJACIĆ V, CABRIJAN T. Treatment of reactive hypoglycemia with buformin. *Am J Clin Nutr*. 1975 Nov 1;28(11):1271–6.
136. GALE E. Troglitazone timeline - discovery to withdrawal [Internet]. The troglitazone story. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://84.19.28.94/troglitazone-story/History.html>
137. KIM JW, KIM J-R, YI S, SHIN K-H, SHIN H-S, YOON SH, et al. Tolerability and pharmacokinetics of lobeglitazone (CKD-501), a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized control study in healthy male Korean subjects. *Clin Ther*. 2011 Nov;33(11):1819–30.
138. GOESTSCHMIDT B. Lobeglitazone as a possible therapeutic option in the treatment of type II diabetes [Internet]. Kansas University Department of Pharmacy Practice; 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <https://pharmpractice.ku.edu/journal-club-digest/lobeglitazone-possible-therapeutic-option-treatment-type-ii-diabetes>
139. Anonyme. Drug record. First generation sulfonylureas [Internet]. LiverTox : Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://livertox.nih.gov/FirstGenerationSulfonylureas.htm>
140. MACH B, FIELD RA, TAFT EB. Methaemoglobinemia Jaundice: Report of a Case. *N Engl J Med*. 1959 Aug 27;261(9):438–40.
141. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Glutril 25mg - Extrait - Liste des documents de référence [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66131146>
142. BERG S, BITTNER EA. *The MGH Review of Critical Care Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 448 p.

143. SUNAGA Y, GONOI T, SHIBASAKI T, ICHIKAWA K, KUSAMA H, YANO H, et al. The effects of mitiglinide (KAD-1229), a new anti-diabetic drug, on ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: comparison with the sulfonylureas and nateglinide. *Eur J Pharmacol.* 2001 Nov 9;431(1):119–25.
144. PHILLIPPE HM, WARGO KA. Mitiglinide for type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Oct;14(15):2133–44.
145. Takeda Pharmaceutical Company Limited. Approval of an Additional Indication of BASEN®; Prevention of Onset of Type 2 Diabetes in Patients with Impaired Glucose Tolerance [Internet]. 2009 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.takeda.com/news/2009/20091019_3730.html
146. Ranbaxy. Ranbaxy launches Volix (voglibose) for the treatment of diabetes product introduced for the first time in India [Internet]. 2006 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.ranbaxy.com/ranbaxy-launches-volix-voglibose-for-the-treatment-of-diabetes-product-introduced-for-the-first-time-in-india/>
147. Sanofi-Aventis. Cholestagel 625mg, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000512/WC500025680.pdf
148. HAS (Haute Autorité de Santé). Opinion on drugs : Cholestagel [Internet]. HAS-santé. 2010 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_990915/en/cholestagel
149. Genzyme Corporation. Welchol. Highlighths of prescribing information [Internet]. 2000 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021176s017lbl.pdf
150. Meda Pharma. Parlodel 2,5mg. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63369053&typedoc=R&ref=R0235046.htm>
151. Meda Pharma. Parlodel 5mg. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64141483&typedoc=R&ref=R0235044.htm>
152. Meda Pharma. Parlodel 10mg. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66729097&typedoc=R&ref=R0235045.htm>
153. Veroscience LLC. Cycloset. Highlits of prescribing information. [Internet]. 2009 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020866lbl.pdf
154. Improved glycemic control [Internet]. Salix.com. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.salix.com/products/cycloset/>

155. Astra Zeneca. Bydureon 2mg. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf
156. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Nov;60(5):850–86.
157. PATEL A, ADVANCE Collaborative Group, MACMAHON S, CHALMERS J, NEAL B, WOODWARD M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829–40.
158. SULTAN A. Les grandes études dans le diabète de type 2 [Internet]. 2012 Jul 31 [cited 2014 Nov 24]; Montpellier. Available from: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/LESGRANDESETUDESANSLEDIABETEDETYPE2.pdf>
159. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, REDA D, EMANUELE N, REAVEN PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129–39.
160. UK Prospective Diabetes Study (Completed) [Internet]. University of Oxford, Diabetes Trial Unit. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/LESGRANDESETUDESANSLEDIABETEDETYPE2.pdf>
161. SPELLMAN CW, LASALLE JR, SHAPIRO MD. Evolving Treatment for Patients with Type 2 Diabetes: Current Guidelines and Emerging Therapeutic Decision-Making [Internet]. Medscape; 2013 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/775099_3
162. NDIC (National Diabetes Information Clearinghouse). DCCT and EDIC: The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study [Internet]. 2008 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/>
163. ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI M, BASILE J, CALLES J, COHEN R, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular complications of type 2 diabetes in ACCORD: a randomized trial. *Lancet.* 2010 Aug 7;376(9739):419–30.
164. RIDDLE MC, KARL DM. Individualizing Targets and Tactics for High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Practical lessons from ACCORD and other cardiovascular trials. *Diabetes Care.* 2012 Oct 1;35(10):2100–7.
165. TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ, BYINGTON RP, CHALMERS JP, DUCKWORTH WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Nov 1;52(11):2288–98.
166. FRID A, HIRSCH L, GASPAR R, HICKS D, KREUGEL G, LIERSCH J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2010 Sep;36 Suppl 2:S3–18.

167. KOPFF-UBERALL M, HASSELMANN M. Les techniques de surveillance glycémique en réanimation [Internet]. 2006 [cited 2014 Nov 24]; Strasbourg. Available from: http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110903-155224-517/src/htm_fullText/fr/20070623_Kopff-Uberall_M_Les_techniques_de_surveillance_glycemique_en_reanimation.pdf
168. HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage des technologies de santé. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf
169. Association Française des Diabétiques. Un projet Google de lentilles de contact pour mesurer le diabète [Internet]. Diabète - Association Française des Diabétiques - AFD. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.afd.asso.fr/actualites/un-projet-google-de-lentilles-de-contact-pour-mesurer-le-diabete-005566>
170. OTIS B, PARVIZ B. Introducing our smart contact lens project [Internet]. Official Google Blog. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://googleblog.blogspot.com/2014/01/introducing-our-smart-contact-lens.html>
171. OTIS B, LIAO Y-T, PARVIZ BA, YAO H. Wireless powered contact lens with glucose sensor [Internet]. US20120245444 A1 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.google.com/patents/US20120245444>
172. JALINIERE H, LECOMTE E. Lentille de contact pour diabétique : Novartis s'associe à Google [Internet]. <http://www.sciencesetavenir.fr/>. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140117.OBS2854/lentille-de-contact-pour-diabetique-par-google-une-vraie-bonne-idee.html>
173. Anonyme. L' hypoglycémie : que faire en cas de survenue d'une hypoglycémie [Internet]. www.hegp.fr Hopital Européen Georges Pompidou. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.hegp.fr/diabeto/desequilibrehypoquefaire.html>
174. HAS (Haute Autorité de Santé). Audit clinique. Evaluation des Pratiques par comparaison à un référentiel. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_2004_4pages_2009-10-30_14-28-22_448.pdf
175. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles [Internet]. 1999 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique.pdf
176. HAS (Haute Autorité de Santé). Texte court du rapport d'évaluation technologique. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Nov 24] p. 14. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_dfg_creatininemie.pdf

177. Société de néphrologie. Calculateurs MDRDs - CDK-EPI - Cockcroft [Internet]. <http://www.soc-nephrologie.org/>. [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>
178. LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, GREENE T, ROGERS N, ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
179. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease [Internet]. <http://www2.kidney.org/>. [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm
180. KUAN Y, HOSSAIN M, SURMAN J, NAHAS AME, HAYLOR J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jul 22;20(11):2394–401.
181. FROISSART M, ROSSERT J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés? : Insuffisance rénale chronique chez le sujet âgé. *Rev Prat*. 2005;55(20):2223–9.
182. LIVIO F, BIOLLAZ J, BURNIER M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Médecine Prem Recours*. 2008 Nov 26;Volume 181(43):2596–600.
183. CHAN MHM, NG KF, SZETO CC, LIT LCW, CHOW KM, LEUNG CB, et al. Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem*. 2004 Nov;41(Pt 6):482–4.
184. LAUNAY-VACHER V. Insuffisance rénale et adaptation de posologie chez le sujet âgé. 35e Congrès de Pharmacie Hospitalière; 2013 Nov 26; Paris.
185. Assurance Maladie. Repaglinide 0,5 mg. Base de données des médicaments. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/fiche/index_fic_sp_cip.php?p_code_cip=3400939837994&p_menu=FICHE&p_site
186. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Résultats de l'étude Enetred 2007 : Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques. Document à visée des professionnels de santé. [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/professionnels-sante/pdf/entred-resultats-medecins.pdf>
187. InVS (Institut de Veille Sanitaire). ENTRED 2007-2010. Caractéristiques des personnes diabétiques, risque vasculaire, complications et prise en charge médicale. [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CD4QFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.invs.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F5386%2F37431%2Fversion%2F1%2Ffile%2Fdiapo_caracteristiques_entred_invs.ppt&ei=fkKKUoy_HIbw0gXmk4GwDg&usg=AFQjCNGPemN5J3nxPcmxsZL2e3hd17u2Bw

188. HAS (Haute Autorité de Santé). Note de recadrage. Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 24] p. 37. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/note_de_cadrage_evaluation_des_medicaments_antihypertenseurset_place_dans_la_strategie_therapeutique.pdf
189. MASON JM, DICKINSON HO, NICOLSON DJ, CAMPBELL F, FORD GA, WILLIAMS B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2005 Oct;23(10):1777–81.
190. MICOSSI P, POLLAVINI G, RAGGI U, LIBRENTI M, GARIMBERTI B, BEGGI P. Effects of Metoprolol and Propranolol on Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res*. 1984 Feb;16(02):59–63.
191. A. NANA SINGUIM, J. BLACHER. Induction du diabète : tous les bêtabloquants sont-ils égaux ? *Réal En Nutr En Diabétologie* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Nov 24];23. Available from: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/01/inductiondudiabete_RND23.pdf
192. Merk Santé SAS. Glucophage 1000mg. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Internet]. 2011 [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187344.htm>
193. BOUILLET B, VAILLANT G, PETIT J-M, DUCLOS M, POUSSIER A, BRINDISI MC, et al. Are elderly patients with diabetes being overtreated in French long-term-care homes? *Diabetes Metab*. 2010 Sep;36(4):272–7.
194. BAUDUCEAU B, DOUCET J, BORDIER L. Les hypoglycémies chez les diabétiques âgés : conséquences sur les fonctions cognitives: Hypoglycemia in the elderly: Consequences on cognitive functions. *Médecine Mal Métaboliques*. 2011 Sep;5(4):383–7.
195. Anonyme. Metformine/répaglinide contre le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*. 2009;31(13):49–51.
196. PHUNG OJ, SCHOLLE JM, TALWAR M, COLEMAN CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1410–8.
197. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2011 Nov 12;365(25):2366–76.
198. MOEN MF, ZHAN M, HSU VD, WALKER LD, EINHORN LM, SELIGER SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Jun;4(6):1121–7.
199. MERCKER SK et al. Lactic acidosis as a serious perioperative complication of antidiabetic biguanide medication. *Anesthésiologie*. 1997;87(4).

200. VERVEN R. Glucophage et Acidose Lactique, réalité ou “truc d’anesthésiste pour alléger la garde” [Internet]. [cited 2014 Nov 24]. Available from: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CIcBEBYwCQ&url=http%3A%2F%2Fwww.virtanes.be%2Fglucophage.ppt&ei=o_4aVILXMYesOuj7gdAK&usg=AFQjCNGtVBnkVQTxsZ2_3YaJmVt5JcPjyg&sig2=SM0DYUZbdGIg9-7Bks0QXA&bvm=bv.75097201,d.ZWU&cad=rja
201. STADES AME, HEIKENS JT, ERKELENS DW, HOLLEMAN F, HOEKSTRA JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004 Feb;255(2):179–87.
202. ROUSSEL R. Faut-il contre-indiquer les contre-indications de la metformine ? Should we reconsider the contra-indications of metformin ? *Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2012 Mar;16(3):74–9.
203. SALPETER SR, GREYBER E, PASTERNAK GA, SALPETER EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 24;163(21):2594–602.
204. MONTINI F, RONDEAU É, PELTIER J, MESNARD L, JOUZEL C, RIDEL C. Acidose lactique à la metformine. *Presse Médicale.* 2012 Oct;41(10):907–16.
205. HAS (Haute Autorité de Santé). Manuel de certification des établissements de santé V2010 [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 24]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf
206. TING RZ-W, SZETO CC, CHAN MH-M, MA KK, CHOW KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 9;166(18):1975–9.

ANNEXE 1 : Grille d'audit

	Grille d'audit	Utilisation des antidiabétiques oraux en gériatrie
	Page 1/2	

Partie administrative

Nom(s) : Homme Femme
 Prénom(s) :

Étiquet

N° IEP : N° IPP :

Service: Court Séjour SSR USLD EHPAD

Au 29/10/2013 :

Age¹ : Date de naissance :

IMC : Poids : Taille :

Cause initiale de l'hospitalisation² :

Partie clinique

Evaluation cognitive et fonctionnelle

La personne âgée est³ : VIGOUREUSE FRAGILE MALADE NA

MMS⁴ /30 daté du : IADL⁴ : /4 ADL⁴ : /6 GIR⁴ : /6 daté du

Pathologies

En cours ⁵ : <input type="checkbox"/> Acidocétose diabétique <input type="checkbox"/> Déshydratation <input type="checkbox"/> Diabète de type 1 <input type="checkbox"/> Hernie intestinale <input type="checkbox"/> Maladie chronique associant troubles de la digestion et de l'absorption. <input type="checkbox"/> Maladie inflammatoire chronique de l'intestin <input type="checkbox"/> Maladie inflammatoire du colon ou ulcération colique <input type="checkbox"/> Porphyrurie <input type="checkbox"/> Sténose digestive <input type="checkbox"/> Syndrome sub-occlusif <input type="checkbox"/> Microangiopathie <input type="checkbox"/> Autres ⁶	Antécédents ⁷ : <input type="checkbox"/> IDM <input type="checkbox"/> Atteinte coronarienne sévère <input type="checkbox"/> Atteinte polyartérielle <input type="checkbox"/> Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique <input type="checkbox"/> Accident vasculaire cérébral récent (AVC < 6 mois) <input type="checkbox"/> AVC ≥ 6 mois <input type="checkbox"/> Syndrome sub-occlusif <input type="checkbox"/> Autres ⁶
--	---

Nombre de pathologies en cours :

Facteurs de risques et habitudes toxiques⁸

Les facteurs de risques autres que l'âge : - Les facteurs de risques sont : <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Dyslipidémies <input type="checkbox"/> Obésité ou surpoids <input type="checkbox"/> Sédentarité - Nombre de facteurs de risques :	Les habitudes toxiques : - Les habitudes toxiques sont : <input type="checkbox"/> Alcoolisme <input type="checkbox"/> Tabac - Nombre d'habitudes toxiques :
---	---

Insuffisance⁹ : Cardiaque Hépatique Respiratoire

Fonction rénale⁹ : créatininémie : Clairance estimée : mesurée le :

Allergie(s) médicamenteuse(s) connue(s)¹⁰ : OUI NON

Si oui, allergie(s) au(x) médicament(s) :



Partie biologique


Date ¹¹				
Heure de mesure glycémie ¹¹				
Glycémie ¹¹				
HbA1c ¹¹				

Nombre d'hypoglycémies¹¹ notifiées depuis le 29/07/2013 :

Partie médicaments

- Nombre d'antidiabétiques** ≤3 >3
- Insulino stabilisateurs :**
- Biguanides : Metformine (GLUCOPHAGE[®], STAGID[®]) : OUI NON
- Posologie metformine : ≤1,5g/j >1,5g/j 3g/j
- Insulino sécréteurs :**
- Sulfamides hypoglycémiant
(glibenclamide DAONIL[®], glipizide GLIBENESE[®],
glimépiride AMAREL[®], gliclazide DIAMICRON[®]) OUI NON
- Glinides
(répaglinide NOVONORM[®]) OUI NON
- Inhibiteurs alpha glucosidase (IAG) :**
- Acarbose (GLUCOR[®]) OUI NON
- Miglitol (DIATABOL[®]) OUI NON
- Restaurant l'effet incrétines :**
- Incrétinomimétiques : analogues GLP1
(Liraglutide VICTOZA[®], Examétide BYETTA[®]) OUI NON
- Inhib. dégradation des incrétines : Inhibiteurs DPP4
(Sitagliptine JANUVIA[®], vildagliptine GALVUS[®],
saxagliptine ONGLYZA[®]) OUI NON
- Insuline** OUI NON
- Autres médicaments associés :**
- Antibiotique par voie générale OUI NON
- Miconazole (DAKTARIN[®]) OUI NON
- Gemfibrozil (LIPUR[®]) OUI NON
- Extrait pancréatique (CREON[®]) OUI NON

ANNEXE 2 : Guide de remplissage de la grille d'audit

	Guide de remplissage de la grille d'audit	Utilisation des antimébiotiques aux en geriatric
	Page 1/5	

Guide de remplissage de la grille d'audit.

Preamble :

Cette grille est à remplir avant de remplir la fiche d'analyse des conformités de prescriptions d'ADO.

Il y a une grille par patient.

S'il s'agit d'un service d'EHPAD, pour tous les critères : penser à contrôler la partie « synthèse du dossier médical » avant de les remplir.

Pour toute la grille, les cases de la forme « » devront être cochées si le paramètre indiqué est présent.

Pour la partie administrative :

Coller l'étiquette du patient. S'il n'y a pas d'étiquette disponible :

- En face de « nom(s) » noter tous les noms y compris le nom marital et de jeune fille s'ils existent.
- Noter l'IEP et l'IPP, s'ils sont disponibles. S'ils ne le sont pas, rayer la zone en pointillé correspondante.

Dans la case intitulée « service » : inscrire le nom abrégé du service, ex : A1 ; et cocher la case correspondant à la spécialité du service.

1- Inscrire l'âge au 29/10/2013. Pour l'IMC, le poids, la taille, rechercher dans l'ensemble du dossier patient ceux les plus proches du 29/10/2013. Le poids le plus récent est normalement disponible soit dans la partie « dossier de soins » du dossier patient sur la « feuille de surveillance » soit dans le classeur « poids des résidents ». Si le poids le plus récent date d'il y a plus de 3 mois, noter la date de la dernière pesée à côté du poids.

Pour la partie clinique :

Tous les critères devront être complétés avec les données connues le 29/10/2013.

2- Recopier la partie « motif d'admission » du dossier patient.


3- Cocher une case uniquement si la personne âgée a 75ans ou plus de 75 ans. La case cochée correspondra à l'avis du gériatre sur l'état du patient. Si les gériatres ne se souviennent plus du patient, cocher la case « NA ».

4- Le MINS et ou le GIR sont à noter s'ils sont présents dans l'une des parties suivantes :

- « Examen clinique : 9 – Evaluation cognitive »
- « Le courriel d'admission »
- « Evénements intercurrents »
- « Synthèse du dossier médical »

Les valeurs les plus proches du 29/10/2013 devront être notées. Noter la date correspondante. Si la valeur est prise dans le dossier d'admission, et que la date ou le test à été fait est

Version 12 du 23 janvier 2014

	Guide de remplissage de la grille d'audit	Utilisation des antimébiotiques aux en geriatric
	Page 2/5	

indisponible, noter la date d'admission. Si elle est absente, écrire « NC » (pour « Non Communiqué ») sur les pointillés correspondant.

L'ADL et l'IALD devront être recopiés de la partie « autonomie avant hospitalisation ». S'ils sont absents, écrire « NC » (pour « Non Communiqué ») sur les pointillés correspondant. Noter la date d'admission dans la 2^{ème} item appelé « date du ».

5- Pour ce critère : cocher de 0 à n cases.

Cocher la case déshydratation si une déshydratation est indiquée dans la partie « événements intercurrents » du dossier patient aux environs du 29/10/2013.

Cocher la case diabète de type 1 s'il est mentionné dans l'une des parties suivantes :

- « Pathologies évolutives répétées »
- « Pathologies en cours »
- « Dossier d'admission »

Cocher la case « Maladie chronique associant troubles de la digestion et de l'absorption », s'il est précisé dans le dossier patient qu'il y a l'un des cas de figure suivants :

- Un cancer digestif
- Une maladie coeliaque
- Une maladie de Biermer
- Une pancréatite chronique
- Un antécédent de gastrectomie
- S'il est précisé que le patient a des problèmes d'absorption.
- La présence d'extract pancréatique (CREON®) dans le traitement (pour cette partie se référer à l'ordonnance)

Cocher la case « maladie inflammatoire chronique de l'intestin » s'il est précisé dans le dossier patient qu'il y a une maladie de Crohn ou une recto-colite hémorragique.

Cocher les cases « syndrome sub-occlusif » s'il est précisé dans le dossier patient qu'il y a l'un des cas de figure suivants :

- Un syndrome sub-occlusif
- Une occlusion intestinale partielle
- Une prédisposition aux occlusions intestinales
- Une tumeur intestinale

Cocher la case « micro angiopathie » s'il est précisé dans le dossier patient qu'il y a l'un des cas de figure suivants et qu'il est précisé un lien possible avec le diabète :

- Atteinte oculaire
- Néphropathies
- Neuropathies
- Pied diabétique

Cocher la case « atteinte coronarienne » s'il figure dans le dossier patient l'un des éléments suivants :

- « Maladie coronarienne »

Version 12 du 23 janvier 2014

- « Coronaropathie »
- « Insuffisance coronarienne »

Cocher la case « Artériopathie des oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) symptomatique », s'il est indiqué dans le dossier patient qu'il y a une AOMI et l'un des éléments suivants :

- Douleurs au décubitus
- Claudication intermittente
- Troubles trophiques
- Plaies ou ulcérations ou gangrène des membres inférieurs

Cocher les autres cases en se reportant à la partie « pathologies évolutives répertoriées » et à la partie « motif d'admission » du dossier patient.

6- Cocher la case « autres » s'il y a d'autres pathologies que celles citées dans la grille. Et inscrire le nombre total de pathologies en cours (toutes pathologies confondues).

7- Facteurs de risque et habitudes toxiques : Les relever tels qu'ils sont écrits dans le dossier patient, dans la partie « Dossier médical – Facteurs de risques » (page 4). Cocher également les cases si les habitudes toxiques sont résolues (exemple : s'il est écrit : « Tabac arrêté il y a 20 ans », mais que la case « tabac » est cochée dans le dossier patient, il faudra cocher la case sur la grille d'audit).

La case « obésité supposée » sera cochée s'il y a un IMC > 25.

La case « sédentarité » sera cochée s'il inscrit dans le dossier médical que le patient est sédentaire, ou état sédentaire avant son hospitalisation.

8- Pour l'insuffisance cardiaque : cocher la case s'il y a une expression indiquant qu'il y a une insuffisance cardiaque dans l'une des parties suivantes du dossier patient :

- Partie : « Examen clinique : 3- Evolution cardio-vasculaire » sous partie « signe d'insuffisance cardiaque Gauche » et sous partie « signe d'insuffisance cardiaque Droite ».
 - Partie « Pathologies évolutives répertoriées »
 - Partie « Antécédents »
 - Partie « Pathologies en cours »
- Nous considérerons qu'il y a insuffisance cardiaque si l'une des expressions suivantes est retrouvée :
- « Endocardite »
 - « Insuffisance cardiaque »
 - « Insuffisance ventriculaire droite »
 - « Insuffisance ventriculaire gauche »
 - « Insuffisance ventriculaire gauche et droite »
 - « Myocardite »
 - « Péricardite »
 - « Œdème aigu pulmonaire »

Pour l'insuffisance hépatique : cocher la case s'il est indiqué la présence d'insuffisance hépatique dans la partie « Pathologies évolutives répertoriées ».

Pour l'insuffisance respiratoire : cocher la case s'il est indiqué dans les parties « Pathologie évolutives répertoriées » et « Examen clinique : 4-Evaluation respiratoire » l'une des mentions suivantes :

- « Insuffisance respiratoire » (d'origine infectieuse, thrombotique, EPCCO ou asthme...)
- Signes cliniques renvoyant à une insuffisance respiratoire : dyspnée, cyanose ou sueurs.
- Une SaO₂ inférieure à 90%
- « Embolie pulmonaire »
- « Syndrome restrictif » (corps étranger, fibrose...)
- « Hémorragie bronchique »

9- Pour la fonction rénale : noter la valeur de la créatinémie la plus proche du 29/10/2013 et la clairance estimée par la méthode de Cockcroft. Dans la case « mesuré le » : noter le jour où la créatinémie a été mesurée.

Quel que soit le patient (même s'il n'y a pas d'insuffisance rénale), si la clairance de la créatinine est disponible, la noter.

10- Pour la case « allergie(s) médicamenteuse(s) connue(s) » : se référer à la partie « Antécédents pathologiques revus : Médicaments » et la partie « Allergie et intolérances médicamenteuses » du dossier patient.

Pour la partie biologie :

11- Ce tableau est destiné à l'enregistrement de la glycémie et des valeurs de HbA1c. La case « date » doit être remplie avec la date la plus proche du 29/10/2013 précédant le 30/10/2013 où des mesures ont été effectuées. Si plusieurs glycémies ont été mesurées ce jour là, les cases de la 2^e, 3^e et 4^e colonne de la 2^e ligne devront être remplies. Sinon, griser ces cases. Pour les mesures de glycémie capillaire : noter l'heure de la mesure de la glycémie si elle est disponible, sinon noter matin, midi ou soir en toutes lettres.

La valeur de la glycémie sera en mmol/L. Cette valeur sera extraite :

- Soit de la fiche orange appelée « Prescription d'un médicament à adaptation posologique quotidienne » située dans le dossier patient : partie « dossier de soins » ou dans « le Classeur dextros » (multi patients) lorsqu'il existe. Il s'agit là de la glycémie capillaire.
- Soit sur le serveur « progimed » du laboratoire d'analyse. Il s'agit là de la glycémie sur plasma veineux.

Le choix de la source se fera en fonction de la date. Si les deux méthodes ont été utilisées le même jour, utiliser préférentiellement la valeur glycémie capillaire. Pour les cas où la glycémie sur plasma veineux sera utilisée : noter à côté de la date le mot « VEINEUX ».

Pour la case hypoglycémies, noter le nombre de fois qu'une hypoglycémie est observée. Nous définissons l'hypoglycémie comme les cas où :

- Une valeur de glycémie inférieure à 3,9 mmol/L est observée sur la feuille « Prescription d'un médicament à adaptation posologique quotidienne » ou sur le serveur « progimed » du laboratoire d'analyses.
- Et des signes cliniques d'hypoglycémies sont notés dans le dossier patient (partie « Evènement intercurrents »).

Pour l'HbA1c : sur la dernière colonne du tableau noter la date de la dernière mesure de l'HbA1c précédant le 29/10/2013. Pour remplir cette partie, se référer aux résultats du laboratoire d'analyse disponible sur le serveur « proximed » ou dans le dossier patient partie « Analyses biologiques ».

Pour la partie médicaments :

Cocher les cases correspondantes en fonction de la présence ou non des médicaments et des posologies en se référant au tableau Excel créé à partir des traitements des patients diabétiques prescrits sur Genods.

Pour la ligne « nombre d'antidiabétiques » : compter les antidiabétiques oraux et les antidiabétiques injectables.

Pour les médicaments restaurant l'effet incrétones et les insulino sécréteurs, si la case « oui » est cochée, entourer le médicament correspondant.

ANNEXE 3 : Fiche d'analyse des conformités de prescriptions

Fiche d'analyse des conformités de prescriptions

Nom(s) du patient :
 Prénom(s) du patient :
 Date de naissance :
 Service :

Etiquette

I Conformité par rapport aux contre indications (RCP)

Critères	NC* OUI	C* NON	C* NA*
Hypersensibilité¹			
S'il y a une allergie médicamenteuse : un médicament de la même classe ou l'excipient concerné est présent :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conformité de la prescription d'insulino stabilisateur : metformine²			<input type="checkbox"/> NA
Il y a de la metformine avec :			
- Déshydratation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Insuffisance respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Insuffisance hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Acidocétose diabétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Insulino sécréteurs : sulfamides hypoglycémiant³			<input type="checkbox"/> NA
Il y a un sulfamide hypoglycémiant associé à :			
- Une insuffisance hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une acidocétose diabétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Un diabète de type 1			
Le miconazole est associé à l'un des sulfamides suivants :			<input type="checkbox"/> NA
- Glibenclamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Glipizide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Gliclazide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le sulfamide utilisé est le glipizide et le patient a :			<input type="checkbox"/> NA
- Plus de 65 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une sténose digestive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le patient a une porphyrie et a dans son traitement :			<input type="checkbox"/> NA
- Glibenclamide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Glipizide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Insulino sécréteurs : glinides⁴ : répaglinide			<input type="checkbox"/> NA
Il y a du répaglinide chez un patient ayant :			
- Une insuffisance hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une acidocétose diabétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Du gemfibrozil dans son traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase⁵			<input type="checkbox"/> NA
L'acarbose est associé à :			<input type="checkbox"/> NA
- Une maladie inflammatoire chronique de l'intestin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une maladie chronique associant des troubles de la digestion et de l'absorption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une hernie intestinale majeure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Des antécédents de syndromes sub-occlusifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Le miglitol est associé à :			<input type="checkbox"/> NA
- Une maladie inflammatoire du côlon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Une ulcération colique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
- Un syndrome occlusif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* C : Conforme ; NC : Non Conforme ; NA : Non applicable

** C : Conforme selon la HAS. ** NC : Non conforme selon les RCP

Critères		C* OUI	NC* NON	C* NA*			
Incretinomimétiques : analogues GLP 1*		<input type="checkbox"/> NA					
Le patient a moins de 75 ans et un IMC \geq 30		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Insuline*		<input type="checkbox"/> NA					
L'insuline est associée à la metformine seule		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
L'insuline est associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
L'insuline est associée à un sulfamide hypoglycémiant et une intolérance ou une contre indication à la metformine est retrouvée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Si une intolérance ou une contre indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant est retrouvée, l'insuline est associée à l'un des ADO suivants : - Au repaglinide seul - A un IAG seul - A un inhibiteur de DDP4 seul		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
L'insuline n'est pas retrouvée dans d'autres cas que ceux cités précédemment		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Associations ADO*		<input type="checkbox"/> NA					
Le repaglinide est associé soit à la metformine soit à un SH soit à l'insuline		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Les inhibiteurs DPP4 sont associés soit à la metformine seule soit aux sulfamides hypoglycémiant seuls		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Les inhibiteurs alpha glucosidases sont associés soit à la metformine, soit aux sulfamides hypoglycémiant, soit à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
La sitagliptine est associée à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Il a 3 ou moins de 3 anti diabétiques (ADO ou injectable)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
HbA1c*							
Le dernier dosage de l'HbA1c date d'après le 29/01/2013		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Le patient a moins de 75 ans sans comorbidité ou plus de 75 ans et est dit « vigoureux » et a une HbA1c \leq 7%		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Le patient a moins de 75 ans et a : - Soit un antécédent de complication macrovasculaire avec une HbA1c \leq 8% - Soit une clairance < 30ml/min avec une HbA1c \leq 8%		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Le patient a plus de 75 ans et est dit : - « fragile » avec une HbA1c \leq 8% - « malade » ou a une glycémie capillaire pré-prandiale entre 1 et 2g/L avec une HbA1c \leq 9%		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Metformine et fonction rénale**		<input type="checkbox"/> NA					
Clairance de la créatinine	Metformine						
	Présente à posologie \leq 1.5g/j		Présente à posologie > 1.5g/j				
	<input type="checkbox"/> NC		<input type="checkbox"/> NC				
	<input type="checkbox"/> C** ou NC**		<input type="checkbox"/> NC				
Supérieure à 60ml/min		<input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> C			
Inhibiteurs de la DPP4 et fonction rénale** (selon RCP)		<input type="checkbox"/> NA					
Clairance de la créatinine (ml/min)	Saxagliptine		Sitagliptine			Vildagliptine	
	2,5 mg/j	5 mg/j	25 mg/j	50 mg/j	100 mg/j	50 mg/j	100 mg/j
	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC
	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC
	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC
<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> C	
Insuffisance rénale sévère et terminale** (selon HAS)		<input type="checkbox"/> NA					
En cas de clairance à la créatinine inférieure à 30ml/min, les médicaments et classes thérapeutiques présentent sont :		OUI	NON	NA			
- Insuline		<input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/>			
- Répaglinide		<input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/>			
- IAG et clairance entre 25 et 30 ml/min		<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/>			
- IDPP4 selon le critère précédent		<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/>			
- Autre ADO		<input type="checkbox"/> NC		<input type="checkbox"/>			

ANNEXE 4 : Guide de remplissage de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions

 CENTRE DE SANTÉ DE LA VALLÉE DE LA MONTAGNE DU MONT-D'OR	Guide de remplissage de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions	Utilisation des antidépresseurs oraux en générale
	Page 1/3	

Guide de remplissage de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions

Preamble

Il y a une grille par patient.

Cette fiche devra être remplie après avoir rempli la grille d'audit, car les données nécessaires pour remplir cette fiche sont sur la grille d'audit.

Pour tous les critères : renseigner les items en se reportant à la grille d'audit.

Pour tous les critères en face desquels il figure une case « NA » (Non Applicable), cette case doit être cochée si les éléments constitutifs du critère sont absents (pas d'évaluation de conformité possible). Dans ce cas, passer directement au critère suivant (sans remplir les items du critère « non applicable »).

Pour la partie « I conformité par rapport aux contre indications (RCP) » :

Pour les critères 1 à 5 :

- si le médicament concerné est utilisé de façon conforme, cocher la case « non »
- si la case « oui » est cochée, le médicament concerné est utilisé de façon non conforme.

➤ Critère 1 : Hypersensibilité : s'il n'y a pas d'hypersensibilité à un médicament ou un excipient, cocher la case « Non applicable ».

➤ Critère 2 : Remplir les items en fonction de la grille d'audit, et pour l'item « infection », nous considérons qu'il y a une infection s'il y a prise d'antibiotiques par voie générale.


➤ Critère 3 : Ce critère est divisé en 4 items. Pour chaque item, si une case « NA » est cochée, passer directement à l'item suivant.

Pour l'item : « Le micorazole est associé à l'un des sulfamides suivants » : cocher la case « NA » s'il n'y a pas de micorazole mais qu'un sulfamide hypoglycémiant est présent. Puis cocher la case « OUI » si le sulfamide cité est présent, et la case « NON » s'il est absent.

Pour l'item : « le patient a une porphyrie ... » : cocher la case « NA » si le patient n'a pas de porphyrie.

➤ Critère 4 : Pour les lignes « insuffisance cardiaque » et « acidocétose diabétique » se contenter à la partie clinique de la grille d'audit. Pour la ligne « gemfibrozil dans son traitement » se contenter à la partie médicaments.

➤ Critère 5 : Pour l'item « l'acétose (CELTICOR®) est associé à » : s'il n'y a pas d'acétose, cocher la case « NA » et passer à l'item suivant.
Pour l'item « le mgitrol est associé à » : s'il n'y a pas de mgitrol, cocher la case « NA » et passer au critère suivant.

 CENTRE DE SANTÉ DE LA VALLÉE DE LA MONTAGNE DU MONT-D'OR	Guide de remplissage de la fiche d'analyse des conformités de prescriptions	Utilisation des antidépresseurs oraux en générale
	Page 2/3	

Pour la partie « II conformité par rapport à la stratégie thérapeutique (HAS 2013) » :

- si la case « oui » est cochée, le critère est conforme aux recommandations de la HAS.
- si la case « non » est cochée, le critère est non conforme aux recommandations de la HAS.

➤ Critère 6 : Pour ce critère :

- Cocher « OUI » si le patient a moins de 75 ans et un IMC ≥ 30 .
- Cocher « NON » si le patient a 75 ans ou plus et un IMC ≥ 30 .

➤ Pour le critère 7 : Insuline :

Pour l'item « l'insuline est associée à la metformine seule » : cocher la case « OUI » si cette association est présente et la case « NA » s'il n'y a pas de metformine.

Pour l'item « l'insuline est associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant » : cocher la case « OUI » si cette triple association est présente, sinon cocher la case « NA ».

Pour l'item : « l'insuline est associée à un sulfamide hypoglycémiant et une intolérance ou une contre indication à la metformine est retrouvée » :

- Cocher la case « OUI » si cette association de médicament et de non indication est retrouvée.
- Cocher la case « NON » si aucune intolérance ou contre indication à la metformine n'est retrouvée et que l'association insuline + sulfamide hypoglycémiant est retrouvée.
- Cocher la case « NA » s'il n'y a pas de sulfamide hypoglycémiant.

Pour l'item : « Si une intolérance ou une contre indication à la metformine et aux SH est retrouvée, l'insuline est seule ou est associée à l'un des ADO suivants » :

- Cocher une case « OUI » en face de l'ADO concerné s'il est bien associé à l'insuline et qu'il y a une intolérance ou une contre indication à la metformine et une intolérance ou une contre indication aux sulfamides hypoglycémiant.
- Cocher la case « NA » s'il n'y a pas d'intolérance ou une contre indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant.

Pour l'item : « L'insuline n'est pas retrouvée dans d'autres cas que ceux cités précédemment » :

- Cocher « OUI » s'il a déjà été coché « OUI » dans le critère 7.
- Cocher « NON » dans les autres cas.

➤ Pour le critère 8 : Associations ADO : S'il y a un seul ADO, cocher directement la case « NA » et passer au critère suivant.

Pour chaque item :

- Cocher la case « OUI » si l'association est présente.
- Cocher la case « NON » si le premier médicament cité est présent mais que l'association est absente.
- Cocher la case « NA » si le premier médicament cité est absent.

- Pour le critère 9 : HbA1c : Pour chaque item :
- Si le patient a les caractéristiques (âge et pathologies) citées et une HbA1c dans l'intervalle cité, cocher la case « oui »
 - Si le patient a les caractéristiques (âge et pathologies) citées et une HbA1c hors de l'intervalle cité, cocher la case « non »
 - Si le patient n'a pas les caractéristiques d'âge et de pathologie citées, cocher la case « non applicable »

On considère qu'il y a antécédent de complication macrovasculaire s'il y a un antécédent :

- D'infarctus du myocarde (IDM)
- D'atteinte coronarienne sévère
- D'atteinte polyartérielle
- D'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
- D'accident vasculaire cérébral (quel que soit la durée).

Pour la partie « III Conformité par rapport à la fonction rénale (HAS et RCP) »

- Pour le critère 10 : Méformine et fonction rénale : cocher dans le tableau la case correspondant à la situation du patient. Dans le cas particulier où on a une posologie de méformine inférieure à 1,5 g/j et une clairance entre 30 et 60 ml/min, alors l'interprétation peut être conforme ou non conforme selon le référentiel utilisé (HAS ou RCP).

- Pour le critère 11 : Inhibiteurs de la DPP4 et fonction rénale : entourer la molécule présente puis cocher une seule case correspondant à la fonction rénale et la posologie en cours.

- Pour le critère 12 : Insuffisance rénale sévère et terminale :

- Si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 30ml/min cocher la case « NA » située en face de la ligne de titre « insuffisance rénale sévère et terminale »
- Pour les autres lignes de ce tableau : cocher la case « non applicable » si le médicament concerné est absent.
- Pour les lignes « insuline » : « repaglinide » et « autres ADO », cocher la case oui s'ils sont présents et que la créatinine est inférieure à 30ml/min
- Pour la ligne IAG :
 - Cocher la case « oui » si le médicament est présent et que le patient a une clairance entre 25 et 30 ml/min.
 - Cocher la case « non » si le médicament est présent et que le patient a une clairance inférieure à 25 ml/min
- Pour la ligne IDPP4 : se référer au critère 11 :
 - Si le critère 11 est conforme : cocher la case « conforme »
 - Si le critère 11 est non conforme : cocher la case « non conforme ».



ANNEXE 5

Tafazzoli M., Goubier Vial C., Baudouin A., Lépine M.-A., Wesolowski S.,

Service pharmacie, Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, 69250 Albigny-sur-Saône



CONTEXTE

L'apparition de nouvelles classes d'antidiabétiques oraux (ADO) a conduit la HAS à publier en 2013 des recommandations redéfinissant la « stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». La forte prévalence de cette pathologie en gériatrie et le potentiel iatrogène des ADO, nous ont conduits à auditer la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 dans notre hôpital gériatrique de 600 lits.

OBJECTIFS

Les objectifs sont de réaliser un état des lieux des prescriptions antidiabétiques, puis évaluer la conformité de la prise en charge par rapport aux recommandations : objectifs thérapeutiques fixés par la HAS en 2013 (cibles d'HbA1c en fonction de la clinique) et respect des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) concernant notamment la fonction rénale et les contre indications. Ce travail s'intègre dans une réflexion institutionnelle (COMEDIMS) sur le bon usage des antidiabétiques avec à la clé, la rédaction et la diffusion d'un guide de bonne pratiques.

PATIENTS ET MÉTHODES

Audit clinique ciblé sur le traitement par antidiabétiques oraux des diabétiques de type 2

Référentiels : - Recommandations HAS 2013
- RCP

553 patients présents le 29/10/2013

89 patients avec antidiabétique(s) soit 16%
464 sans antidiabétiques soit 84%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

HbA1c cible et recommandations HAS 2013

Age	> 75 ans			≤ 75 ans	
	Vigoureux	Fragile	Malade	Patients avec antécédents macro-vasculaire ou IRC sévère ou terminale ou comorbidité grave ou espérance de vie inférieure à 5 ans	Autres
HbA1c cible en %	≤ 7% [6;7]	≤ 8% [7;8]	≤ 9% [8;9]	≤ 8% [7;8]	≤ 7% [6;7]

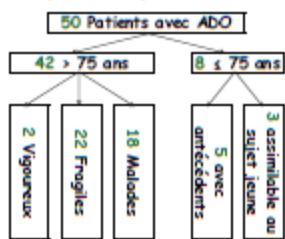
35 sous ADO seuls
15 sous insuline + ADO
39 sous insuline seulement

50 patients soit 9 % avec au moins 1 ADO
= Patients inclus pour la recherche de conformité des prescriptions

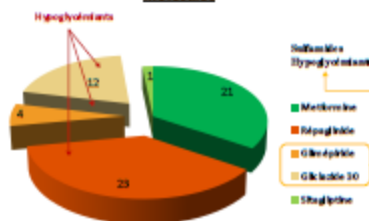
Plusieurs outils ont été mis au point : grille de recueil de données, grille d'évaluation de conformité (chacune avec 12 critères) et leurs guides respectifs. Les critères de conformité prenant en compte la fonction rénale ont été classés séparément et regroupent à la fois des informations des RCP et de la HAS. Les grilles ont été remplies en 3 étapes : extraction des prescriptions à la pharmacie ; recueil des données cliniques et biologiques dans le dossier patient à l'unité de soins, et entretien avec le prescripteur pour affecter chaque patient à l'une des 3 catégories gériatriques (vigoureux, fragile, malade), chacune étant associée à une cible d'HbA1c recommandée par la HAS.

RÉSULTATS - DISCUSSIONS

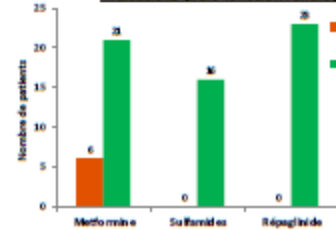
Répartition des patients de l'étude



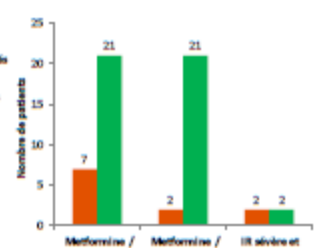
Nombre de prescription d'ADO par molécules



Conformité aux RCP : respect de contre-indications (hors fonction rénale)



Conformité à la fonction rénale



La metformine recommandée en première intention n'arrive qu'en deuxième place derrière le répaglinide. Cela pourrait s'expliquer par le faible nombre de contre indications du répaglinide comparé à la metformine. Les gliptines ne sont retrouvées que chez un seul patient. Les insulinosécréteurs (répaglinide et sulfamides) responsable d'hypoglycémie représentent près des 2/3 des molécules utilisées. Or limiter le risque d'hypoglycémies devrait être la préoccupation majeure en gériatrie.

Les 6 non conformités en lien avec les contre indications (hors fonction rénale) sont dues à la présence d'infections, d'insuffisance respiratoire ou cardiaque associée à la prise de metformine. Les 2 seuls patients ayant une clairance inférieure à 30ml/min (selon Cockcroft) ont un traitement non indiqué. 1/3 des prescriptions de metformine sont non conformes vis à vis de la fonction rénale si l'on se fie aux RCP; mais ce chiffre passe à 2/21 si l'on se fie aux recommandations HAS, moins restrictives sur ce point.

Conformité de la prise en charge par rapport à l'objectif thérapeutique fixé par la HAS (cible d'HbA1c)

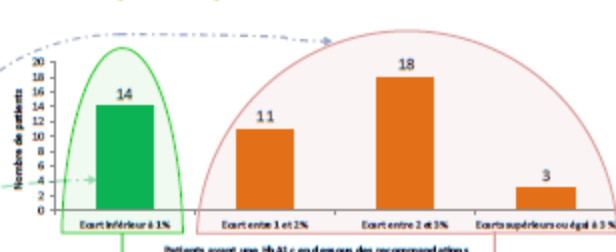
L'HbA1c est conforme si :
- HbA1c mesurée ≤ HbA1c cible avec écart < 1%
- ET la dernière mesure de l'HbA1c date de moins de 3 mois

Seul 12 patients ont une HbA1c conforme aux 2 critères

Répartition des patients en fonction de l'HbA1c



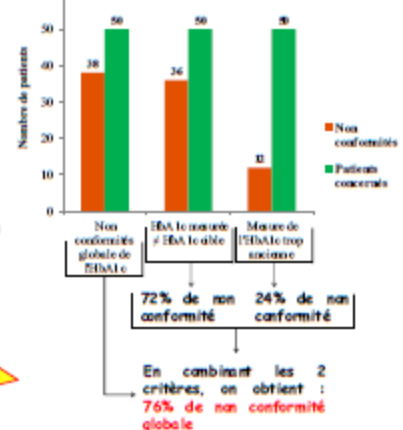
Répartition des patients avec une HbA1c inférieure à la cible



Conformes : 14 patients

Non conformes : 32 patients (soit 64%) avec une prise en charge trop incisive

Conformité de l'HbA1c



En combinant les 2 critères, on obtient : 76% de non conformité globale

CONCLUSION

Cette étude reflète une prise en charge du diabète de type 2 qu'on peut considérer comme trop incisive voire trop « sévère » au sein de notre établissement, puisque dans près de 2 cas sur 3, la cible d'HbA1c est beaucoup plus basse que la cible recommandée compte tenu de l'âge et de la typologie des patients. De plus, le choix des spécialités parmi les ADO commercialisés doit être révisé afin d'orienter les prescriptions vers les molécules non hypoglycémiantes, conformément aux recommandations de bon usage. Ainsi, nos gériatres, bien que sensibilisés au potentiel iatrogène des ADO, semblent ne pas avoir encore intégré les récentes recommandations HAS, d'autant qu'elles sont parfois en désaccord avec celles des sociétés savantes. Ce travail ambitieux d'y remédier et s'inscrit dans une réflexion institutionnelle (COMEDIMS) sur le bon usage des antidiabétiques en gériatrie, avec à la clé, rédaction et diffusion de guides locaux de bonne pratique et leur application à la conciliation médicamenteuse.

TAFAZZOLI Mickael

Prise en charge du diabète de type 2 : évaluation des pratiques professionnelles au centre hospitalier gériatrique du mont d'or et proposition de guides de bon usage

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015, 176 p.

RESUME

L'apparition de nouveaux antidiabétiques oraux (ADO) a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à publier en 2013 de nouvelles recommandations sur la stratégie thérapeutique à adopter dans la prise en charge du diabète de type 2.

L'objectif de ce travail est d'effectuer un état des pratiques de prescriptions d'ADO au sein d'un hôpital gériatrique via un audit clinique ayant pour référentiel les recommandations HAS et les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments. Il s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la prise en charge des patients en gériatrie.

Dans un premier temps, les différentes thérapeutiques commercialisées et en cours de développement sont présentées et les différentes stratégies thérapeutiques utilisables sont décrites.

Dans un deuxième temps, l'audit, sa méthodologie (avec la construction des outils nécessaire à la collecte des données) et ses résultats ont été présentés. Les données analysées émanent de 4 sources : prescriptions, résultats biologiques, dossier patient, avis du prescripteur. Une première grille d'audit et son guide ont été construits pour centraliser les informations. Puis, une « fiche d'analyse des conformités de prescriptions » et son guide ont été créés pour évaluer les pourcentages de conformité de chaque critère.

Les résultats ont permis de proposer des axes d'amélioration possible, qui ont conduit à la conception de différents guides de bon usage (bon usage de la metformine, tableau liant posologies et fonction rénale...) destinés aux prescripteurs, aux pharmaciens et aux patients.

MOTS CLES

Diabète de type 2
Gériatrie
Evaluation des pratiques professionnelles
Recommandations HAS 2013

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur
Mme. GOUBIER-VIAL Corinne, Docteur en Pharmacie
Mme BOULAHIA Yasmina, Gériatre
Mme. BULLY Chantal, Endocrinologue

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 9 janvier 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

21, Rue des Serpollières – 69008 Lyon