

ANNEE 2013

2013 TOU3 1554

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Emilie LOBINET

le 11 octobre 2013

**Impact de la neuropathie autonome diabétique sur l'effet
glucagonostatique des inhibiteurs de la DPP-4**

Directeur de thèse : Professeur Hélène HANAIRE

JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre GOURDY
1er assesseur : Monsieur le Professeur Philippe CARON
2ème assesseur : Madame le Professeur Hélène HANAIRE
3ème assesseur : Monsieur le Professeur Jean-Michel SENARD
Suppléant : Madame le Docteur Caroline LAPORTE-DAUBE
Invité : Monsieur le Professeur Rémy BURCELIN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur J.L. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUDAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N.	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique

M.C.U.

Médecine Générale

M. BISMUTH S.

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

A Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Vous m'avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence du jury.

Votre implication quotidienne dans la science fondamentale et médicale suscite toute mon admiration. Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils et votre disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre écoute, vos conseils éclairés et votre bienveillance.

Vous m'avez transmis pendant cet internat votre savoir et votre humanité. Vous me faites confiance en me permettant de réaliser un clinicat dans votre service. Je vous en remercie.

Veillez recevoir ici la marque de ma sincère gratitude et de ma plus profonde estime.

A Monsieur le Professeur Philippe CARON

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury, je vous en remercie très sincèrement.

Vous m'avez enseigné l'endocrinologie avec passion, rigueur et patience. Votre grande disponibilité pour vos internes est une qualité aussi remarquable qu'appréciable.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel SENARD

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail et c'est un honneur, pour moi, que vous acceptiez de le juger.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Rémy BURCELIN

Vous m'avez accordé votre confiance en m'accueillant dans votre laboratoire. Vous m'avez accompagné tout au long de mon travail de master 2 et vous acceptez de juger ce travail.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Caroline LAPORTE-DAUBE

Tu me fais l'honneur de ta première participation à un jury de thèse. Je t'en remercie. Ce fut un plaisir de partager cet internat avec toi. Dès le début tu m'as acceptée comme collègue sans compétition, sans jugement. Au fil du temps tu es devenue une amie très chère. J'adore les moments partagés avec nos deux familles. J'espère qu'il ne te viendra pas à l'idée de retourner à Chambéry !

Reçois ici l'expression de ma profonde amitié.

A mes deux hommes, Hugo et Raphaël.

Hugo, tu es toujours présent, y compris dans les moments les plus difficiles. Tu m'aides à faire face par ta patience, ton écoute, ton soutien et surtout ton amour. Grâce à toi, je suis devenue femme et mère, tu peux en être fier. Je te serai éternellement reconnaissante de n'avoir jamais brûlé ce petit bout de papier..... Reçois ici tout mon amour.

Raphaël, mon plus beau cadeau de Noël. Te voir grandir et t'épanouir à nos côtés est la plus belle chose qui me soit arrivée.

A mes parents

Vous m'avez soutenue durant tout ce long et difficile parcours et si, j'en suis ici aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. Je vous en serai toujours reconnaissante.

A mes amies et mes collègues de médecine

Marie-Laure, quelle belle rencontre ! Sébastien, Anaïs et toi ont été présents pour tous mes plus beaux moments vécus ces 4 dernières années, je vous en remercie. Il faut que ça dure, allez, Hop Hop Hop !

Céline, merci pour ton extrême gentillesse, ta douceur et ton amitié.

Camille, merci pour ta bonne humeur et pour ton amitié. J'admire ton courage. J'attends avec impatience de partager ce clinicat avec toi !

A mon partenaire de M1 et chef d'endoc, Alex. J'attends le chien Cushing avec impatience... Tu es toujours à l'écoute. Je t'en remercie.

A tous mes ex-chefs et co-internes qui ont supportés mes « ralages » matinaux, mes coups de speed et mes moments de doutes : Ana (LE chef de la clinique), Fred, Caroline, Monelle, Jean-Christophe, Charlotte, Solange (merci pour la relecture expresse du mémoire !), Sophie, Sarah, Blandine, Moulay, Laurianne...

A Clairette et Tite Laure, on a traversé la D4 et l'Inde ensemble. Je suis ravie que l'aventure continue.

A l'équipe de recherche clinique

A Marie Blanche, qui m'a chouchoutée lors de mon premier jour d'interne en HDJ. Merci pour tes conseils bio, pour ta disponibilité et ta gentillesse. Tu es la meilleure « perfuseuse » de diabéto !

A Isabelle, j'adore m'espatarier avec toi ! Merci pour ta disponibilité lors du recrutement des patients mais aussi quotidiennement dans le service. Garde ta bonne humeur, tu égayes la visite quand tu viens nous voir !

A Laurent, toujours calme et serein. Merci pour ton aide à la réalisation des stats, ce n'était pas évident ! Continue à nous raconter toutes ces histoires à la pause-café.

Au team 1048

Vous m'avez accueillis avec bienveillance et m'avez soutenue durant tout ce long parcours qu'est le M2R. Vous avez endurés mes présentations calamiteuses et m'avez aidée à m'améliorer. Je vous en remercie.

Aurélie, grâce à toi, je sais désormais comment torturer des mickettes sans leur faire mal ! Merci pour ta patience, pour les parties de pinball et les grandes discussions pendant ces longues heures d'enregistrement du SNA.

Céline, tu as aussi su faire preuve de patience lors de mon apprentissage de l'ELISA, ce n'était pas gagné d'avance ! Tu es toujours disponible, de bon conseil et souriante. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A l'ensemble des équipes soignantes de Diabétologie et d'Endocrinologie, vous faites l'effort de me décrypter sans trop ronchonner ! Grâce à vous nous travaillons dans une ambiance chaleureuse et joyeuse.

A ma famille

Véro, Eric, Romain et Marion. Vous m'avez fait l'énorme surprise d'être là pour mes 30ans. Vous avez toujours su être présents pour les moments importants.

A Nani et Papi, toujours aimants et bienveillants quelles que soient les circonstances.

A mes grands-parents paternels et les tontons, je sais que vous pensez à moi pour ce jour si particulier.

A Tatine, Philippe et Flo pour ces bons moments passés en famille

A Mémère qui ne se souvient plus ...

A mes grands oncles, tantes et cousins...

Merci à tous.

Table des matières

Liste des Abréviations	3
Hormones Gastro-intestinales	4
1. GLP1	4
1.1 Historique.....	4
1.2 Synthèse	4
1.3 Sécrétion	5
1.4 Récepteur	6
1.5 Métabolisme.....	7
1.6 Dosage	8
1.7 Mode d'action : Effet endocrine direct	9
1.8 Mode d'action : Réflexe anticipateur	11
1.9 Impact sur le métabolisme glucidique	13
1.10 Incrétine et diabète de type 2	14
1.11 Incrétine et diabète de type 1	18
2. Glucagon.....	19
2.1 Synthèse	19
2.2 Sécrétion	19
2.3 Effet	20
2.3.1 Récepteurs	20
2.3.2 Jeûne	20
2.3.3 Hypoglycémie.....	20
2.4 Diabète	21
2.5 Inhibiteur de la DPP4.....	22
3. Polypeptide Pancréatique.....	23
3.1 Synthèse	23
3.2 Sécrétion	24
3.2.1 Sécrétion Expérimentale	24
3.2.2 A Jeun.....	24
3.2.3 Après la prise alimentaire.....	25

3.2.4 Inhibition de la sécrétion	24
3.3 Effets	26
3.4 Métabolisme.....	28
3.5 PP et diabète.....	28
3.6 PP comme marqueur de la NA	28
4. Thérapeutique basées sur les incrétines.....	30
4.1 Inhibiteur de la DPP4	30
4.1.1 Pharmacodynamie générale	30
4.1.2 Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 2	30
4.1.3 Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 1	31
4.1.4 Pharmacocinétique	31
4.1.5 Effets Indésirables	33
4.2 Agoniste du GLP-1	34
4.2.1 Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 2	34
4.2.2 Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 1	35
4.2.5 Effets Indésirables Principaux	35
Système nerveux autonome	36
1. Organisation.....	36
1.1 Les Récepteurs.....	36
1.2 Les Voies Afférentes	36
1.3 Centres intra-axiaux.....	36
1.4 Voies Efférentes	37
2. Nerf Vague.....	39
3. Innervation parasympathique des îlots	40
4. Innervation sympathique des îlots	40
5. Neuropathie autonome diabétique	41
5.1 Généralités	41
5.2 La neuropathie autonome cardiovasculaire	42
Protocole de recherche clinique	44
Matériel et méthode	45
Résultats	52

Discussion.....	60
Conclusion et Perspectives.....	63
Références	66

LISTE DES ABBREVIATIONS

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

GIP : gastro intestinal peptide

GLP-1 : glucagon like peptide 1

GLP-2 : glucagon like peptide 2

HGPO : hyperglycémie provoquée orale

iDDP4 : inhibiteur de la DPP4

IMC : Indice de masse corporelle

NA : neuropathie autonome

NAC : neuropathie autonome cardiovasculaire

PP : polypeptide pancréatique

RIA : Radioimmunoassay

RHD : Règles hygiéno-diététiques

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

Hormones gastro-intestinales

1. GLP-1

1.1. Historique

En 1902, William M. Bayliss and Ernest H. Starling [1] montrent que des extraits de muqueuse intestinale contiennent un facteur appelé sécrétine. Ce facteur est capable de stimuler, via la circulation sanguine, les sécrétions pancréatiques. Le mot « hormone » apparaît pour la première fois. Il désigne un facteur chimique capable d'influencer la fonction d'un organe distant via la circulation sanguine. Par la suite, La Barre crée en 1930 le néologisme «incrétine » pour désigner les substances, extraites de la muqueuse du grêle, capable de réduire l'hyperglycémie [2]. En 1961, Unger [3] a mis en évidence la présence de cellules intestinales endocrines réagissant avec l'anticorps du glucagon. Ces cellules, différentes des cellules α du pancréas, sont appelées « cellules L ». Les molécules sécrétées par ces cellules sont structurellement proche du glucagon mais elles stimulent l'insulinosécrétion. Par la suite, il a été démontré qu'à glycémie comparable, une charge orale en glucose augmente de façon significative la sécrétion d'insuline comparée à une administration intra veineuse [4, 5]. On parle alors d'« effet incrétine ». En 1968, Unger et Eisentraut affecte à l'axe « intestin-pancréas » un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie glucidique via des signaux nutritionnels et hormonaux mais également par l'implication du système nerveux autonome. Les années 80 sont marquées par la découverte du gène du proglucagon dont le produit, après clivage, donne naissance au Glucagon Like Peptide 1 et 2 ainsi qu'au Glucagon. Le groupe des incrétines sera finalement constitué par le GLP-1 et le Gastro Intestinal Peptide (GIP), le GLP-2 n'étant pas capable de stimuler la sécrétion d'insuline.

1.2. Synthèse

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L et le glucagon par les cellules α . Ils sont d'abord synthétisés sous la forme d'un précurseur commun : le pré-pro-glucagon. Par clivage protéolytique, ce peptide est ensuite transformé en pro-glucagon. Il subit une maturation suite à l'action de protéases (les pro-hormones convertases 1/3 et 2). La maturation, variable selon

les tissus (selon le type de convertase majoritairement exprimée), entraîne la production de plusieurs peptides dont le glucagon, le GLP-1 mais également le GLP-2 (cf. Figure 1Figure 8)

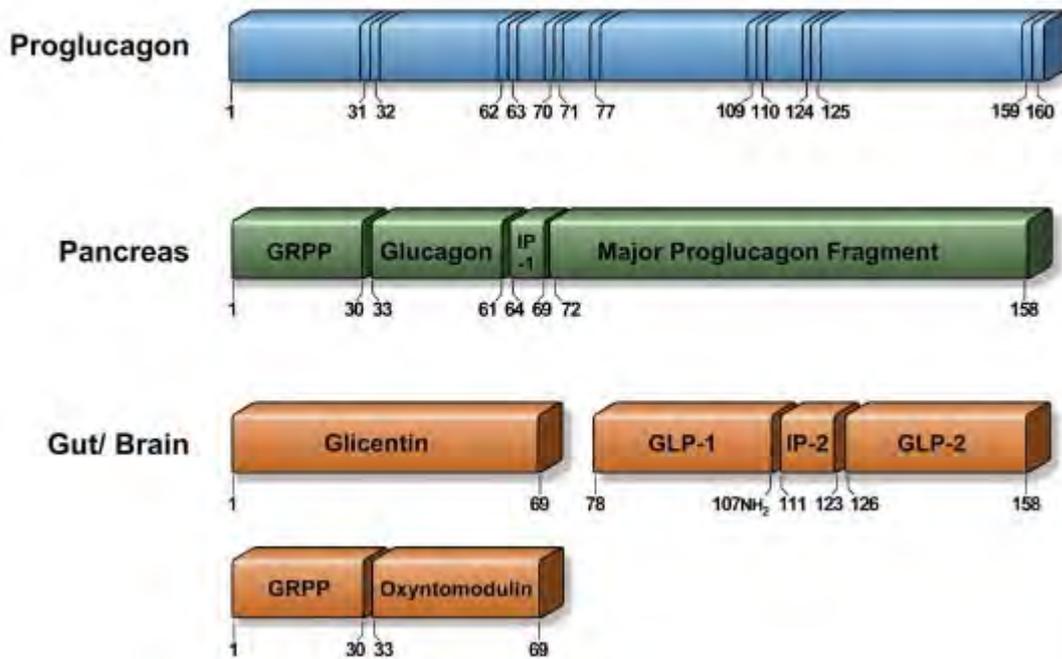


Figure 1: Modifications post-transcriptionnelles du gène du proglucagon chez l'Homme en fonction des tissus. Extrait de [6].

La séquence peptidique du GLP-1 est similaire chez tous les mammifères. Cette protéine est produite au sein des cellules L de l'intestin mais également dans certains neurones des noyaux du tractus solitaire du tronc cérébral. Le GLP-1 est également co-sécrétés avec le glucagon par les cellules α du pancréas [7]. La forme native, (1-37) du GLP-1 est inactive. L'action des prohormones convertases 1 et 3 et d'une carboxypeptidase permet la production d'une forme mature constituée de 31 acides aminés, le GLP-1(7-37). Cette forme peut être aminée pour donner le GLP-1 (7-36) amine qui constitue 80% de la forme active circulante chez l'homme.

1.3.Sécrétion

Les cellules L sont présentes selon un gradient de l'intestin grêle (surtout l'iléon) jusqu'au colon ascendant. Les glucides, les acides gras et les fibres régulent positivement la transcription et la sécrétion du GLP-1 dans la lumière intestinale [8]. Cette sécrétion est glucodépendante. On observe une première phase précoce, dès les 10-15 premières minutes, induite par une stimulation hormonale et neuronale. En effet, chez le rat, la sécrétion

glucodépendante de GIP dans le grêle proximal semble stimuler la sécrétion de GLP-1 via l'activation du système nerveux notamment vagal [9]. De plus, l'administration d'agoniste cholinergique stimule la libération de GLP-1 probablement via une action sur les récepteurs muscarinique M1 et 2. Chez l'Homme, l'administration d'atropine diminue la première phase de sécrétion indépendamment de l'action sur la vidange gastrique.

Une étude récente a mise en évidence une co-localisation du GLP-1 avec le GIP et le PYY au sein de l'intestin grêle [10]. Le GIP pourrait aussi stimuler la sécrétion de GLP-1 via une stimulation auto ou paracrine [11]. Cependant, Holst a prouvé qu'à des concentrations post prandiales physiologiques, aucun des peptides intestinaux connus n'est capable de stimuler la sécrétion de GLP-1.

On observe ensuite une phase plus longue de 30 à 60 minutes liée au contact direct des nutriments avec le bol alimentaire. La sécrétion du GLP-1 est médiée par l'arrivée des nutriments mais également par la vitesse de vidange gastrique. En effet, l'hypersécrétion de GLP-1 observé après une chirurgie bariatrique serait en partie secondaire à l'accélération de la vidange gastrique [6, 12]. La sécrétion est également soumise à une régulation journalière. Lindgren a prouvé que la sécrétion est plus importante le matin comparé à l'après midi [13].

1.4.Récepteur

Le GLP-1 se fixe à un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Ce récepteur appartient à la même famille que celui du GIP ou du glucagon. Cependant il est spécifique au GLP-1 et développe une forte affinité pour celui-ci. Sa distribution est systémique : îlots pancréatiques, cerveau, cœur, poumon, rein et système digestif [14]. Bien que la fonction du récepteur semble être différente en fonction des localisations, sa structure reste identique au sein de SNC, de l'estomac et du pancréas. Des modifications de la glycosylation ont en revanche été observées au niveau du récepteur pulmonaire [6]. Deux peptides extraits du venin du monstre de Gila, l'Exendin-4 et l'Exendin (9-39) sont capables de se lier au récepteur humain du GLP-1. Le premier est un agoniste et le second un antagoniste.

1.5.Métabolisme

Le GLP-1 est dégradé rapidement par une enzyme non spécifique, la Dipeptidyl Peptidase 4 ou DPP-4 ou T-Cell antigen 26. Cette enzyme est présente sous forme soluble ou fixée à la membrane des cellules endothéliales et épithéliales de multiples tissus (vaisseaux, intestin, rein, pancréas exocrine, ganglions lymphatique, surrénales). Elle est également exprimée sur les lymphocytes T circulant et est trouvée sous forme soluble dans le liquide céphalo rachidien. Cette serine protéase clive préférentiellement les hormones peptidiques possédant une alanine ou proline en 2ème position à l'extrémité N-terminale. Parmi ses multiples substrats on retrouve les incrétines mais aussi des polypeptides pancréatiques (neuropeptides Y et peptide YY) ainsi qu'une large gamme de chimiokines.

Après clivage de ces 2 derniers acides aminés N-terminaux le GLP-1 (9-37) ou (9-36) devient inactif. Du fait de la dégradation rapide par la DPP4 intestinale, seulement 25% du GLP-1 atteint la circulation portale sous forme active. Une nouvelle dégradation à lieu dans le foie, de sorte que seulement 10 à 15% du GLP1 actif (7-36 ou 7-37) est retrouvé dans la circulation systémique. La demi-vie du GLP-1 actif est courte de l'ordre de 1 à 2 minutes. Le métabolite inactif est éliminé principalement par le rein avec une demi-vie de 4-5 minutes. Le GLP-1 est aussi le substrat de l'endopeptidase 24.11. L'inhibition de cette enzyme pourrait prévenir la dégradation du GLP-1 mais à condition d'inhiber parallèlement l'activité de la DPP-4 [6] (cf.Figure 2).

Ainsi, la DPP-4 contrôle majoritairement la $\frac{1}{2}$ vie des incrétines et l'action glucorégulatrice de celles-ci. De plus, certaines études ont démontré que l'activité de cette enzyme est augmentée chez les patients atteints d'un diabète de type 2 [15]. De ce fait, l'industrie pharmaceutique a développé des inhibiteurs de la DPP-4 pour potentialiser l'effet incrétine et améliorer l'insulinosécrétion postprandiale.

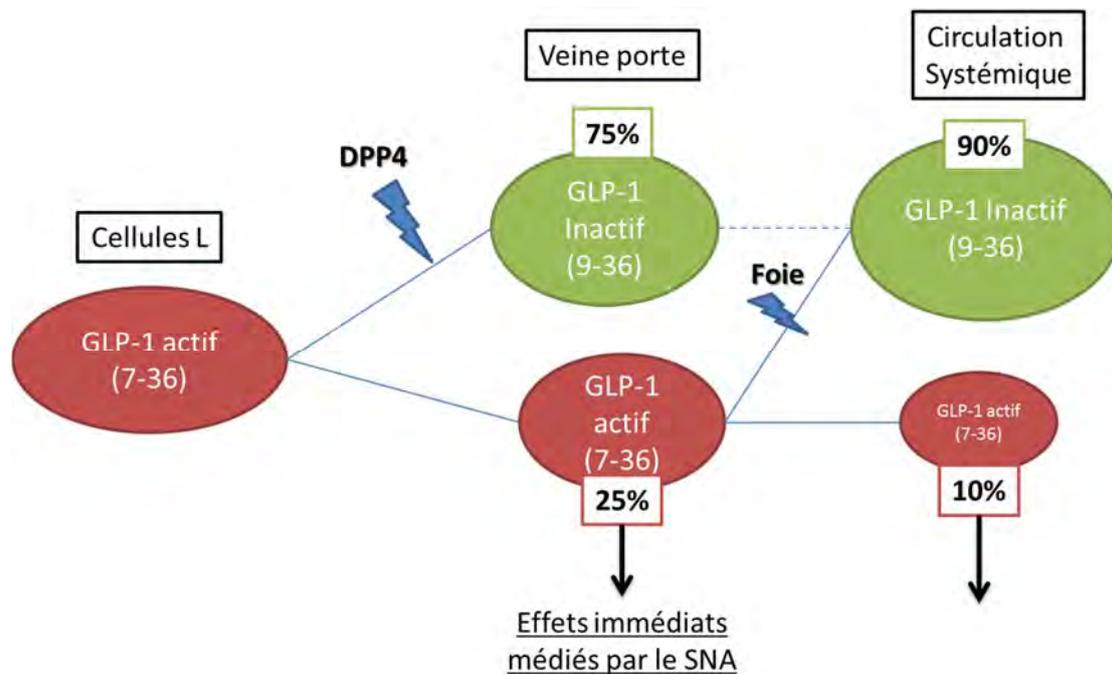


Figure 2 : Dégradation du GLP-1

1.6. Dosage

La forme active du GLP-1 (7-36 ; 7-37) étant rapidement dégradée, l'évaluation de la sécrétion des cellules L, au niveau systémique, se fait par le dosage du GLP-1 total (somme de la forme active et inactive 9-36/9-37). Ceci est possible par l'utilisation, en RIA, d'un anticorps reconnaissant l'extrémité C terminal aminée (cf. Figure 3). Pour évaluer l'action endocrine du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline, il convient de doser la forme active. Ceci est faisable à l'aide d'une technique utilisant un « sandwich » d'anticorps reconnaissant la partie N-Terminale.

La concentration plasmatique de GLP-1 total à jeun est comprise entre 5 et 10 pmol/l et augmente de 2 à 3 fois après un repas en fonction de la qualité et de la quantité du bol alimentaire [16].

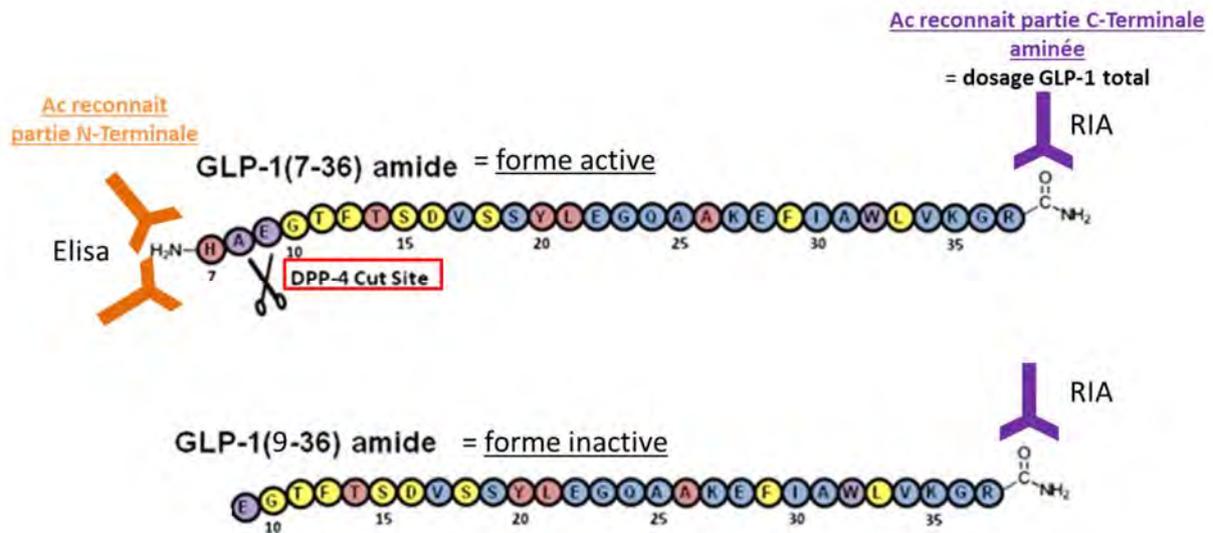


Figure 3 : Différentes techniques de dosage du GLP-1. AC = anticorps

1.7. Mode d'action : Effet endocrine direct

Le rôle principal du GLP-1 est de stimuler la sécrétion d'insuline de façon glucodépendante après une prise alimentaire, c'est l'« effet incrétine ». Il correspond à la sécrétion accrue d'insuline après une charge orale en glucose comparé à une charge intraveineuse et ce à glycémie comparable (cf. Figure 4). Ce mécanisme est responsable de 60% de la production d'insuline postprandiale. Cette sécrétion est d'autant plus importante que la quantité de glucose ingérée est grande (cf. Figure 5) et que la vitesse de vidange gastrique est élevée [12, 17]. Le GIP est en partie responsable de l'effet incrétine comme le prouve la réponse observée après l'administration d'antagoniste du GIP et GLP-1 chez le rat [18]. Cependant, le rôle relatif de chacun n'est pas connu. Le GIP, sécrété dans l'intestin proximal, serait stimulé lors de l'ingestion de petite quantité d'aliment rapidement absorbable. L'ingestion d'aliment plus complexe stimulerait la libération de GLP-1. Cette hypothèse est soutenue par l'effet des inhibiteurs des α -glycosidase. Ces molécules retardent la digestion intestinale haute et l'absorption des carbohydrate et entraînent un transfert des nutriments en distalité. Il a été montré que ces molécules réduisaient la sécrétion de GIP mais augmentaient celle de GLP-1 [19].

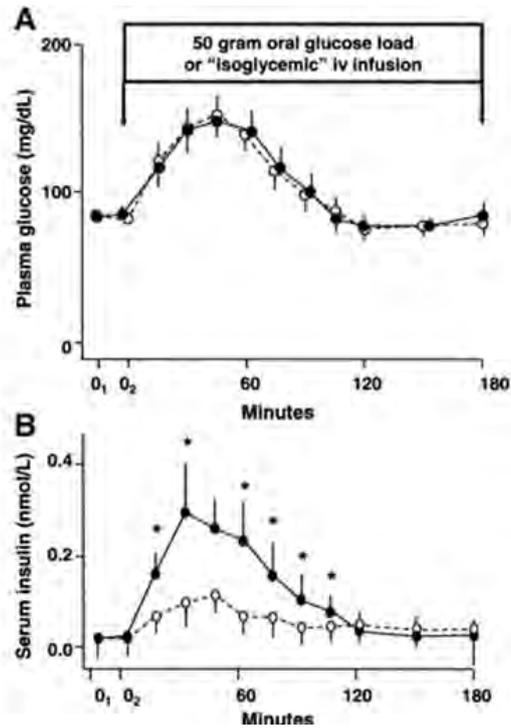


Figure 4 : Illustration de l'effet incrétine. La sécrétion d'insuline est plus importante après une charge orale (●) comparé à une charge intraveineuse (O) en glucose, à glycémie comparable. * $p < 0,05$. Extrait de [20].

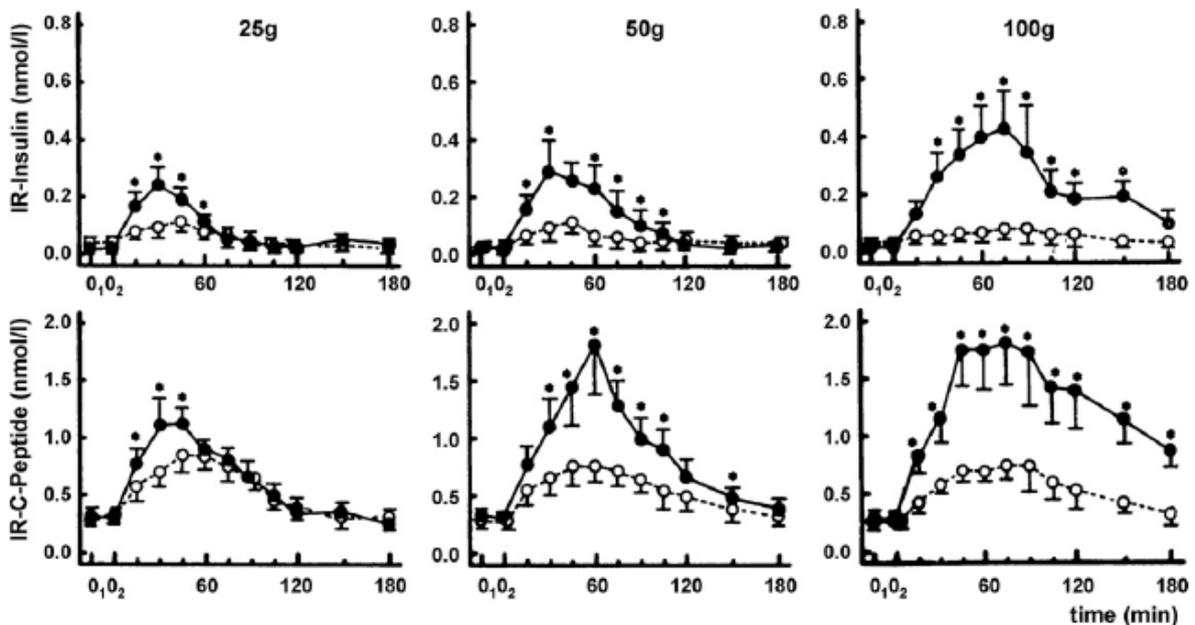


Figure 5: Courbes dose-réponse de l'effet incrétine. Charge orale (●) et intraveineuse (O) en glucose. L'effet incrétine est d'autant plus important que la charge orale en glucose est grande. Extrait de [20].

Le GLP-1 a une action directe sur la cellule β via la liaison à son récepteur membranaire. La liaison au récepteur active une adénylate cyclase responsable de la formation d'AMP cyclique. L'AMPc généré induit l'exocytose des granules d'insuline soit directement soit via une cascade d'autres mécanismes mettant en jeu notamment la protéine kinase A. L'effet du GLP-1 sur la cellule β ne se limite pas à la stimulation de la sécrétion d'insuline puisqu'il induit également la transcription du gène de l'insuline. Il exerce aussi une action trophique sur la cellule β en favorisant leur prolifération et en augmentant la différenciation, en cellules β , des cellules progénitrices épithéliales des canaux pancréatiques [21].

1.8. Mode d'action : Réflexe anticipateur

Le GLP-1 étant dégradé dès la mise en contact avec les capillaires intestinaux, la concentration de GLP-1 actif atteignant les îlots pancréatique est basse. Cela suggère l'existence d'un mode d'action non endocrine du GLP-1. Le système nerveux autonome est très développé au niveau de l'intestin grêle et de la région péri portale. Ainsi, s'est développée l'hypothèse d'une action indirecte du GLP-1 via le système nerveux autonome.

Les travaux ont principalement été menés dans le modèle animal. Il a été mis en évidence l'existence d'une branche vagale ascendante hépatique se projetant vers les noyaux du tractus solitaire [22]. Il se crée, lors de l'absorption intestinale de glucose, un gradient positif de glycémie entre la veine porte et le réseau artériel. Ce gradient stimule des senseurs du glucose présent au niveau du système porte. L'activation de ces senseurs a pour conséquence la stimulation de la branche vagale ascendante hépatique.

Cette stimulation nécessite l'intervention du GLP-1, dont des récepteurs ont été mis en évidence au niveau des terminaisons nerveuses vagues porte et au sein du système nerveux entérique sous muqueux [23, 24]. En effet, il a été démontré que le récepteur du GLP-1 intervient dans l'activation des senseurs du glucose [25]. Une équipe japonaise a découvert que l'injection intraportale de GLP-1 augmente l'activité des fibres vagues afférentes au SNC ainsi que celle des fibres efférentes pancréatiques [26]. De plus, l'injection d'antagoniste du GLP-1 dans le système porte induit une réduction de la clearance du glucose [25] ainsi qu'une intolérance au glucose [23]. Le GLP-1 portal joue donc un rôle important dans le métabolisme

du glucose en participant à l'activation du système nerveux autonome (SNA) via les senseurs du glucose.

Remy Burcelin a étudié plus précisément l'interaction entre les senseurs du glucose et le GLP-1 portal [27]. Une infusion intra gastrique de glucose a été effectuée sans augmentation de la glycémie veineuse. La stimulation des senseurs porte obtenue entraînait une augmentation de la production musculaire de glycogène et de l'utilisation globale du glucose. Cette action s'accompagnait d'une augmentation de l'expression de C-FOS dans le tronc cérébral. Cet effet était diminué chez les souris KO pour le récepteur au GLP-1, lors d'injection intracérébrale d'Exendin 9 et chez des souris rendues intolérantes au glucose par un régime gras.

Ainsi, l'organisme est informé de l'arrivée de glucide au niveau portal grâce au nerf vague qui relaie l'information jusqu'au SNC. Le cerveau va alors intégrer l'information et la relayer vers les tissus périphériques afin de déclencher une réponse adaptée de l'organisme. Il a été prouvé que le GLP-1 intervenait aussi au niveau central en tant que neuropeptide. Il est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. Il est sécrété par les neurones de la région caudale du tronc cérébral et par les noyaux du tractus solitaire. Le GLP-1 est ensuite libéré vers différentes structures cérébrales possédant un récepteur (hypothalamus, hippocampe, cortex cérébral) [28]. Knauf a montré qu'en condition d'hyperglycémie, le GLP-1 cérébral inhibe l'utilisation musculaire du glucose et favorise la sécrétion d'insuline [29] afin de préparer l'organisme à l'état de jeûne à venir. Le GLP-1 cérébral régule également d'autres fonctions indépendantes du métabolisme du glucose. En effet, il module la prise d'eau et d'aliment [30] et agit sur la satiété [31].

Ainsi, il existe une réponse rapide à l'absorption du glucose différente de l'action hormonale directe du GLP-1 sur la cellule β . Cette réponse s'exerce via un axe intestin-cerveau-périphérie impliquant le SNA et le SNC. On parle de « réflexe anticipateur » (cf. Figure 6). Le « réflexe anticipateur » implique l'action du GLP-1 au niveau portal et cérébral. Il a pour objectif d'adapter rapidement l'organisme à l'arrivée de glucides. Il participe au déclenchement des mécanismes intervenant dans le métabolisme du glucide notamment en stimulant l'insulinosécrétion. Ainsi, une partie de l'action du GLP1, sur le contrôle du métabolisme glucidique, fait intervenir le système nerveux autonome. La présence d'une neuropathie autonome diabétique pourrait altérer l'action du GLP-1 et l'homéostasie glucidique.

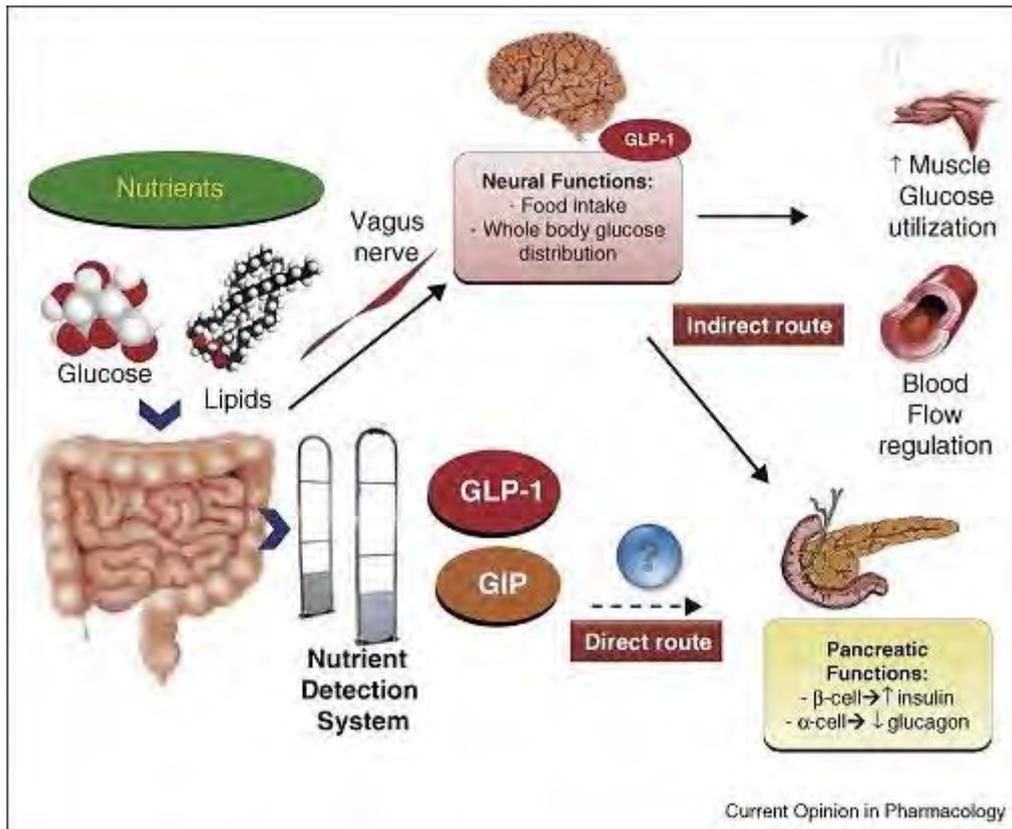


Figure 6 : Axe intestin-cerveau-périphérie. L'arrivée de nutriments stimule des senseurs du glucose présents au niveau du système porte. L'information est envoyée via le nerf vague au système nerveux central. L'information est ensuite relayée aux organes effecteurs. Extrait de [32]

1.9. Impact sur le métabolisme glucidique

1.9.1. Sécrétion de glucagon

Contrairement au GIP, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon [33]. Nauck a montré que cette inhibition ne s'exerçait pas lors d'hypoglycémie [34]. Chez les sujets sains, l'exendin-9 induit une augmentation de 80% de la concentration basale et postprandiale de glucagon [35]. L'action du GLP-1 sur le glucagon serait liée à son effet insulino-tropique [8]. Cependant, Creutzfeldt a démontré que l'administration de GLP-1, à des patients diabétiques de type 1, permettait une diminution de la glycémie à jeun et de la glucagonémie. Ceci suggère une action également non médiée par l'insuline [36]. L'effet du GLP-1 ne peut pas être que direct sur les cellules α puisqu'il n'y a pas, ou peu, de récepteur au GLP-1 sur ces cellules chez l'Homme. L'action glucagonostatique du GLP-1 pourrait être secondaire à la

sécrétion de somatostatine par les cellules D pancréatiques [8]. En effet, la diminution du glucagon par le GLP-1 est inhibée par les antagonistes des récepteurs de la somatostatine de type 2. Les cellules D, sous l'influence du GLP-1, pourraient inhiber les cellules α par la voie paracrine.

Une action via le système nerveux autonome a également été proposée. En effet, le pancréas est richement innervé par des fibres autonomes. Une expérience a été menée sur des pancréas de rats isolés et perfusés avec de basses concentrations de glucose. Dans ces conditions, l'administration d'Exendin-4 était capable de réduire la réponse du glucagon après une stimulation par l'arginine. Cet effet étant indépendant d'une modification de la sécrétion d'insuline ou de somatostatine, il paraît licite d'évoquer une action médiée par le SNA pancréatique [37].

1.9.2. Autres effets

Plusieurs autres effets induits par le GLP-1 impactent le métabolisme glucidique. La réduction de la motilité gastrique et intestinale entraîne des excursions glycémiques post prandiales plus basses. Les données concernant la sensibilité à l'insuline et l'utilisation périphérique du glucose chez l'homme sont contradictoires. A dose pharmacologique, le GLP-1 augmente la satiété et diminue la prise alimentaire chez les sujets sains et diabétiques de type 2 obèses via une action hypothalamique [38] [39].

1.10. Incrétine et diabète de type 2

1.10.1. Diminution de l'effet incrétine

Il a clairement été démontré que l'effet incrétine est altéré chez les patients diabétiques de type 2 (cf. Figure 7). Dans le DT2, l'effet incrétine n'est responsable que de 20 % à 35 % de l'insulinosécrétion observée après une charge orale en glucose [20, 40]. De plus, l'effet dose réponse est altéré [41].

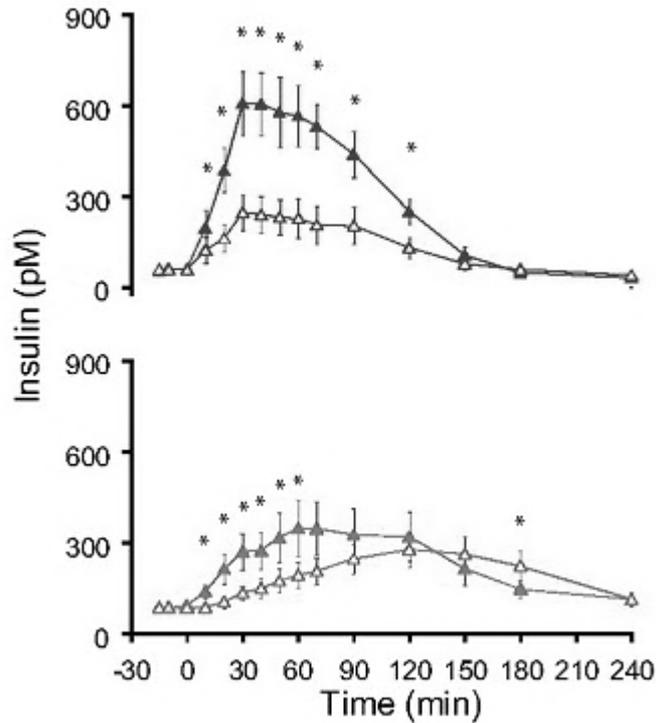


Figure 7 : Diminution de l'effet incrétine chez les patients diabétique de type 2, après une charge en glucose de 75 grammes. En haut les sujets sains, en bas les patients diabétiques de type 2. Triangle vide = charge intraveineuse, triangle plein= charge orale. Extrait [41].

Cette diminution de l'effet incrétine est-elle une conséquence des anomalies du métabolisme glucidique ou est-elle à l'origine de ceux-ci ? Les travaux de Toft-Nielsen [42] ont montré que l'altération de la sécrétion de GLP-1 progressait parallèlement à l'altération du contrôle glycémique. Les concentrations de GLP-1, après repas test, chez l'intolérant au glucose sont moins bonnes que chez le sujet sain, mais meilleures que pour les patients diabétiques de type 2 (cf. Figure 8). Nauck a montré que les parents au premier degré de patients diabétiques de type 2 n'ont pas d'altération de la sécrétion de GLP-1 ou de GIP [43].

Finalement, la plupart des études suggèrent que la diminution de l'effet incrétine serait plutôt une conséquence du diabète de type 2. Deux mécanismes peuvent être impliqués dans cette réduction : un défaut de sécrétion ou un défaut d'action du GLP-1.

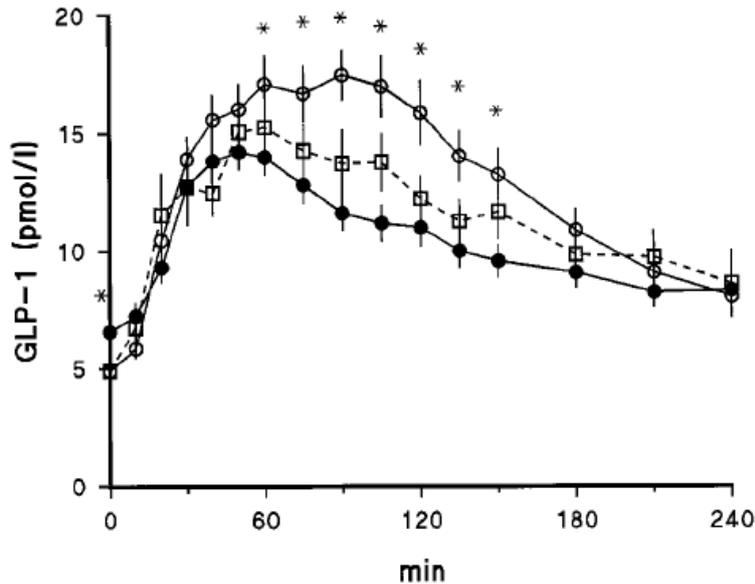


Figure 8 : Altération de la sécrétion de GLP-1 en fonction du statut glucidique. Concentration plasmatique de GLP-1 total chez des patients diabétiques de type 2, intolérant au glucose □ et sains ○. Pendant un repas test. Le repas commence à T0 et se fini vers T10-15 minutes. Extrait de [42]

1.10.2. Défaut de sécrétion

Les données concernant la sécrétion de GIP chez le diabétiques de type 2 sont contradictoires. La première étude, en 2001, a été menée sur une large cohorte [42]. Dans ce travail, Toft-Nielsen a mis en évidence une diminution de la sécrétion de GIP chez des patients diabétiques de type 2 comparés à un groupe contrôle correctement apparié. Par contre, chez les patients obèses la production de GIP est augmentée [44]. Or diabète de type 2 et obésité sont fréquemment associés. Par la suite, les études menées chez les sujets obèses et diabétiques de type 2 retrouvent soit une augmentation, soit une diminution soit une stabilité des concentrations de GIP comparé au groupe contrôle. Au final, dans le DT2 la sécrétion de GIP ne semble pas être fortement modifiée et n'est pas responsable de l'altération de l'effet incrétine.

Toft-Nielsen a montré que la sécrétion de GLP-1, après un repas test, est fortement diminuée chez les patients diabétiques de type 2 comparé à un groupe contrôle ou à un groupe de témoin obèse [44]. Ces données ont pu être confirmées [45] mais également infirmées par une méta-analyse de Vollmer [46]. Ces résultats discordant peuvent s'expliquer par un nombre important de facteurs influençant la sécrétion des incrétines dans le DT2 (cf. Tableau

1). Parmi ceux-ci on retrouve la qualité des nutriments, l'obésité et l'insulinorésistance, l'intolérance au glucose, la durée et la sévérité du diabète, la qualité de la vidange gastrique [47] et enfin la durée de sevrage en Metformine trop court (< 7jours). Les caractéristiques intrinsèques des études peuvent également être mises en cause (technique de dosage, comparabilité des populations étudiées).

Factor	Effects
Meal composition	GIP and GLP-1 secretion dependent on macronutrient stimulation
Obesity	Reduced incretin hormone secretion after meal ingestion with higher BMI
Genetic factors	Impaired GLP-1 secretion after oral glucose in subjects with a common variation in the <i>KCNQ1</i> gene
Insulin resistance	Impaired GIP and GLP-1 secretion after a mixed meal in subjects with insulin resistance
Glucose intolerance	Impaired GIP secretion but normal GLP-1 secretion after oral glucose in subjects with IGT; early impaired GLP-1 secretion, but normal GIP and GLP-1 secretion, after oral glucose in subjects with IGT and adiposity matching those with NGT
Gastric-emptying	Rapid gastric-emptying results in higher GLP-1 secretion after a mixed meal
Bariatric surgery	GLP-1 levels are elevated following the operation
Glucose-lowering medication	Metformin stimulates GLP-1 secretion

Tableau 1 : facteurs influençant la sécrétion de GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2. Extrait [40]

En conclusion, il existe un défaut de sécrétion de GLP-1 dans le DT2 mais il n'est probablement pas présent chez tous les patients.

1.10.3. Défaut d'action

A un défaut de sécrétion s'ajoute une anomalie de l'action des incrétines. Plusieurs travaux confirment une baisse de l'insulinosécrétion induite par la perfusion de GIP chez les patients diabétiques de type 2 [40, 47]. Cette altération apparaît probablement précocement dans le DT2. En effet, des patients sains rendus insulinorésistants par des mesures hygiéno-diététiques développent une réponse altérée au GIP [48].

La diminution de l'action insulinothropique du GLP-1 est moins marquée que celle du GIP dans le DT2. C'est ce qu'a prouvé de Nauck dès 1993[49]. Dans ce travail, l'effet du GIP et du GLP-1 était diminué respectivement de 50% et 30 % par rapport aux sujets sains. Cette observation a ensuite pu être confirmée [47, 50]. Ce phénomène apparaît précocement dans le DT2 puisqu'il a été mis en évidence chez des patients intolérants au glucose [51], chez des apparentés au premier degré et chez des sujets sains rendus insulinorésistants [48].

Les mécanismes à l'origine du défaut d'action du GIP et du GLP-1 sont mal connus. Il pourrait exister une « downregulation » du récepteur du GIP au niveau de la cellule β ainsi que des anomalies de la signalisation en aval du récepteur. Il a été évoqué le rôle du dysfonctionnement global de la cellule β secondaire à l'hyperglycémie et à la lipotoxicité. Cette hypothèse est soutenue par la mise en évidence de la restitution de l'action insulinothropique du GIP [52] et du GLP1 [53] lors de la normalisation des glycémies dans le DT2. Une autre hypothèse serait l'existence d'une résistance « génétique » au GLP-1 [40].

Au final, contrairement au GLP-1, la diminution de l'effet insulinothropique du GIP dans le DT2 est certaine comme le confirme une méta analyse récente [54]. La perte de l'effet incrétine est une atteinte précoce qui semble être secondaire au développement du diabète.

1.10.4. Modification de l'activité DPP4

Le métabolisme des incrétines pourrait être augmenté dans le diabète de type 2. En effet, il a été prouvé que l'hyperglycémie augmentait l'activité de la DPP-4 des cellules endothéliales in vitro. En 2004, Mannucci a évalué l'action de la DPP-4 chez des patients diabétiques de type 1 et 2, intolérants au glucose et sains. Les diabétiques de type 2 avec une HbA1c > 8.5% ont une activité augmentée par rapport aux patients intolérants ou diabétiques de type 2 avec une HbA1c < 7.5%. Quel que soit le type de diabète, il existe une corrélation entre le taux HbA1c et l'activité DPP4. Cependant, les travaux étudiant le métabolisme du GIP et GLP1 n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la dégradation. Ces travaux n'exploreraient que la DPP4 circulante puisque le GIP et le GLP-1 étaient administrés en intra veineux [55, 56].

1.11. Incrétine et Diabète de type 1

La concentration de glucagon post prandiale des patients diabétiques de type 1 et 2 est plus élevée que celle des sujets sains. Un travail de 2009 s'est intéressé à l'implication des incrétines dans ce phénomène [57]. La concentration de glucagon a été mesurée, chez des patients diabétiques de type 1 et des sujets sains, après une charge orale en glucose et lors d'un clamp isoglycémique. Chez les patients diabétiques de type 1, on observe une hyperglucagonémie paradoxale pendant 40 min et une diminution significative de l'inhibition

du glucagon lors de la charge orale. Les concentrations de GIP et GLP-1 n'étaient, cependant, pas significativement différentes. Dans l'étude de Vilsbøll menée en 2003 [44], les anomalies de sécrétion des incrétines observées chez les patients diabétiques de type 2 n'ont pas été mises en évidence dans le DT1. Cependant, une équipe japonaise a prouvé que le GLP-1 actif était diminué dans le DT1 après l'absorption du même repas test que celui employé par l'équipe danoise. Il n'a pas été observé d'anomalie de l'activité de la DPP4 dans le DT1.

Au final, les données sur l'action et la sécrétion des incrétines dans le diabète de type 1 sont peu nombreuses. On ne peut pas imputer l'hyperglucagonémie observée en postprandiale à la seule altération du « système » incrétine.

2. Glucagon

2.1. Synthèse

Le glucagon est encodé par le gène du pré-pro-glucagon. Ce gène comporte 6 exons dont un codant pour le glucagon et deux pour le GLP-1 et GLP-2. La maturation tissulaire spécifique du gène entraîne la synthèse de la forme active du glucagon dans les cellules α grâce à l'action de la proconvertase 2. Ce peptide est composé de 29 acides aminés. (Cf. Figure 1)

2.2. Sécrétion

Le glucagon est sécrété par les cellules α des îlots pancréatiques. Ces cellules représentent que 30-40% du volume des îlots et sont en contact étroit avec les cellules β . La régulation de la sécrétion de glucagon par la cellule α est complexe, des mécanismes redondants interviennent. Ainsi, il existerait une signalisation directe du glucose sur la cellule α [58]. Il a été observé un signal indirect médiée par les cellules β et δ vers l' α . En effet, la cellule β , via la sécrétion d'insuline, maintient un tonus inhibiteur en post prandial [59]. Cet effet inhibiteur s'observe également pour l'expression du gène avec un effet s'exerçant au niveau de la transcription [60]. De plus, la somatostatine des cellules δ est un inhibiteur de la sécrétion d'insuline mais aussi de glucagon (sécrétion et transcription). Les données concernant les acides gras et les acides aminés sont discordantes [61, 62]. Comme vu

précédemment, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon. Le SNA intervient également dans la régulation de la sécrétion de glucagon [63]. La stimulation sympathique entraîne une sécrétion importante de glucagon [64, 65] comparé à l'activation du système parasympathique [66].

Chez le sujet sain, la concentration de glucagon à jeun est de l'ordre de 10pmol/l dans le DT2 [42]. La concentration peut atteindre 40 pmol/l en cas d'hypoglycémie (~ 0.4 mmol/l) et atteindre un nadir de 1-2 pmol/l quand la glycémie est à 2-2.5 g/l [67]

2.3. Effets

2.3.1. Récepteurs

Le glucagon se lie à un récepteur couplé à une protéine Gs. La séquence de ce récepteur est identique à 42% avec celui du GLP-1. Le glucagon est donc capable de se lier au récepteur au GLP-1. Des récepteurs ont été identifiés au niveau hépatique, rénal, cervical, adipeux et musculaire (muscles lisses intestinaux) ainsi que sur les cellules β pancréatiques. Les cellules α sont dépourvues de récepteurs.

2.3.2. Jeûne

L'action principale du glucagon s'exerce sur le foie. La suppression de la sécrétion basale de glucagon diminue fortement la production hépatique de glucose lors des périodes de jeûne [68]. Le glucagon stimule la glycogénolyse afin d'augmenter la production hépatique du glucose. On observe alors un premier pic de production suivi d'une phase de plateau. Par contre, son rôle dans le néoglucogénèse est mineur. Le glucagon favorise également l'oxydation des acides gras par le foie et ainsi la synthèse acétone.

2.3.3. Hypoglycémie

Le glucagon est impliqué dans la contre régulation observée en réponse à l'hypoglycémie. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la réponse des cellules α à l'hypoglycémie. Tout d'abord, la levée de l'effet inhibiteur direct du glucose sur la cellule α . Cependant des données in vitro sur des cellules isolées vont contre cette hypothèse. Le

deuxième mécanisme serait la levée du tonus inhibiteur de l'insuline. Enfin, la stimulation des cellules α par le SNA a également été proposée.

Ce dernier mécanisme semble être le principal. Les cellules α sont innervées par le SNA sympathique, parasympathique et sont stimulées par l'épinéphrine sécrétée lors de l'activation de la médullosurrénale. En réponse à la neuroglucopénie, le SNC active ces trois entrées nerveuses autonomes. C'est principalement l'hypothalamus ventromédial [69] qui intervient. Le blocage pharmacologique de la neurotransmission des fibres autonomes entraîne une diminution de 75-90% de la réponse du glucagon à l'hypoglycémie induite par l'insuline [70]. L'ablation chirurgicale de ces trois entrées nerveuses autonomes a le même effet. L'activation médiée par le SNA intervient avant même l'apparition des symptômes et s'intensifie à mesure que la glycémie chute. Le système nerveux parasympathique est le premier activé, dès que la glycémie chute au deçà de 0.85-0.75 g/l. Le système sympathique intervient pour des glycémies inférieures à 0.35g/l. La médullosurrénale est activée pour des glycémies inférieures à 0.75-0.65 g/l. De plus, la levée du tonus inhibiteur de la cellule β commence quand la glycémie atteint 0.85-0.95 g/l [71, 72].

Au final, la sécrétion de glucagon en réponse à l'hypoglycémie nécessite un signal indirect via le SNA, une diminution de la sécrétion d'insuline par la cellule β et un signal direct sur la cellule α secondaire à la glycémie basse [63, 73].

2.4. Diabète

En 1975, Unger et Orci ont impliqué l'insuline et le glucagon dans la physiopathologie du diabète [74]. Ainsi, le diabète serait la conséquence d'une insulino-résistance et/ou d'une insulino-pénie associée à une hyperglucagonémie relative ou absolue. Cette hyperglucagonémie entraînerait une production hépatique de glucose plus importante que nécessaire et favoriserait ainsi l'hyperglycémie. Cette hypothèse a pu être confirmée par la suite [75]. Dans le diabète de type 2, il existe souvent une hyperglucagonémie absolue ou relative à jeun et post prandiale [42, 76]. On observe également un défaut de suppression du glucagon post prandial dans le DT1 et DT2 [77-79]. Cependant, ces anomalies de régulation de la cellule α ne sont pas présentes lorsque la concentration d'insuline est normale. Les femmes intolérantes au glucose ont une hyperglucagonémie post prandiale comparée aux femmes normoglycémiques [80]. L'hyperglucagonémie pourrait intervenir précocement dans le développement du diabète.

Le GLP-1 est un puissant inhibiteur du glucagon. Le GIP et le GLP-2 ont un effet opposé [81]. Cependant, il n'a pas été clairement démontré que la diminution de la concentration de GLP-1 dans le DT2 était responsable de l'hyperglucagonémie post prandiale.

La réponse du glucagon à l'hypoglycémie est altérée dans le DT1 et le DT2 ancien [70, 82]. Cette anomalie expose les patients à un risque d'hypoglycémies plus sévères et plus prolongées [83]. Plusieurs mécanismes peuvent altérer la réponse à l'hypoglycémie chez les patients diabétiques. Ainsi, les hypoglycémies répétées peuvent entraîner une altération du système de défense, c'est l'« hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes ». On observe alors une diminution de la réponse du SNC à la neuroglucopénie [84]. De plus, il a été prouvé que la réponse du SNA sympathique au sein de l'îlot était altérée chez les patients DT1. Ce n'est pas le cas du SNA parasympathique et de la sécrétion d'épinéphrine [73]. On peut également observer une altération de la fonction β -cellulaire. Celle-ci se manifeste par l'absence de diminution de la sécrétion d'insuline lors de l'hypoglycémie [85, 86].

2.5. Inhibiteur de la DPP4

La sitagliptine, donnée en dose unique (25 ou 200 mg) avant une HGPO, exerce un effet insulino-tropique et glucagonostatique chez des patients diabétiques de type 2 [87]. Il en est de même pour la vildagliptine (cf. Figure 9). Chez ces patients, plusieurs inhibiteurs ont prouvé leur efficacité pour diminuer significativement, environ 40%, la concentration de glucagon post prandiale après au moins 4 semaines de traitement [88, 89]. Cette diminution étant corrélée positivement à l'amélioration de la glycémie. Chez le diabétique de type 1, la vildagliptine diminue l'excursion post prandiale du glucagon dans les mêmes proportions que dans le DT2. L'effet des inhibiteurs de la DDPP4 sur le glucagon est donc indépendant de l'insuline [90]. De plus, les inhibiteurs de la DPP-4 améliorent la réponse du glucagon à l'hypoglycémie [91].

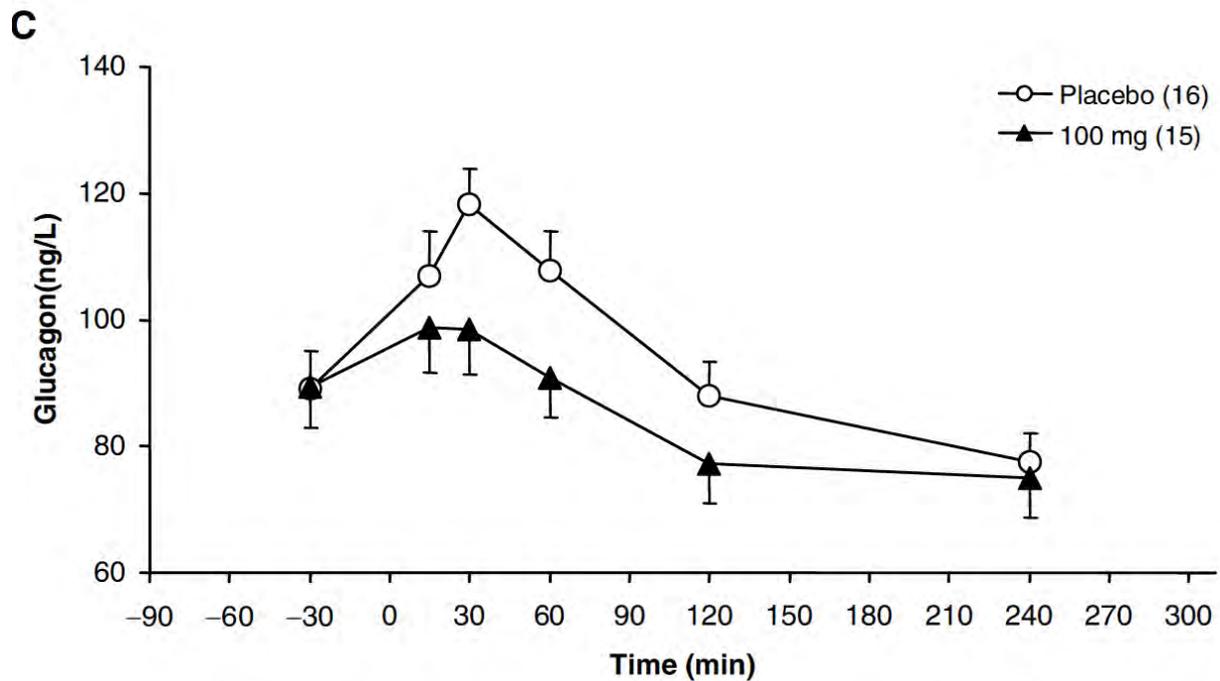


Figure 9: Impacte d'un inhibiteur de la DDP4 (vildagliptine) sur la sécrétion de glucagon après une prise unique de 100mg chez des patients diabétiques de type 2. Charge orale en glucose de 75g. Extrait de [92].

3. Polypeptide pancréatique

3.1. Synthèse

Le polypeptide pancréatique (PP) est un peptide de 36 acides aminés en chaîne rectiligne. Il fait partie de la famille des Polypeptides Pancréatiques à laquelle appartient également le PYY et NPY. Il est produit par les cellules F situées principalement à la périphérie des îlots de Langerhans au niveau de la tête du pancréas. Elles sont également présentes, par petit groupe, dans l'ensemble du pancréas, dans le duodénum et dans le colon [93]. La séquence peptidique du PP est relativement bien conservée parmi les mammifères. Il circule principalement sous une forme dimérique.

3.2. Sécrétion

3.2.1. Sécrétion expérimentale

L'hypoglycémie induite par l'insuline stimule fortement la sécrétion de PP. Elle est corrélée au degré d'hypoglycémie. On l'observe également après un repas test lors du « rebond d'hypoglycémie tardif ». L'insuline n'est pas le promoteur principal de cet effet car lors d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique, le PP n'augmente pas [94]. Il en est de même pour la réponse adrénargique puisque la surrénalectomie bilatérale n'affecte pas la réponse du PP à l'hypoglycémie [94]. D'autre part, *in vitro*, les isolats de pancréas ne sont pas stimulés par un milieu pauvre en glucose. L'effet observé lors de l'hypoglycémie est donc probablement dû à la stimulation sympathique et parasympathique. Chez le chien, la stimulation électrique du nerf vague à basse fréquence déclenche une augmentation rapide et intense du PP [95]. De plus, les cellules F semblent principalement activées via des récepteurs muscariniques puisque l'administration d'atropine bloque la sécrétion de PP [96].

3.2.2. A jeun

Il existe un cycle nyctéméral de sécrétion du PP dont la périodicité est de 90 à 120 minutes. Le nadir est observé à deux heures du matin et la concentration maximum à 21hr. La sécrétion est dépendant du tonus vagal puisque la vagotomie et l'atropine diminue la concentration de PP (cf. Figure 10). La sécrétion de PP est également influencée par l'âge. Ainsi, les valeurs observées sont 4 fois plus importantes entre la troisième et la septième décennie [97]. L'exercice physique, la cholecystokinine, la ghréline, l'ulcère duodénal et le syndrome carcinoïde augmentent la concentration de PP [98-100]. Enfin, dans une étude de Ahrén, chez la souris le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline mais pas le PP [101].

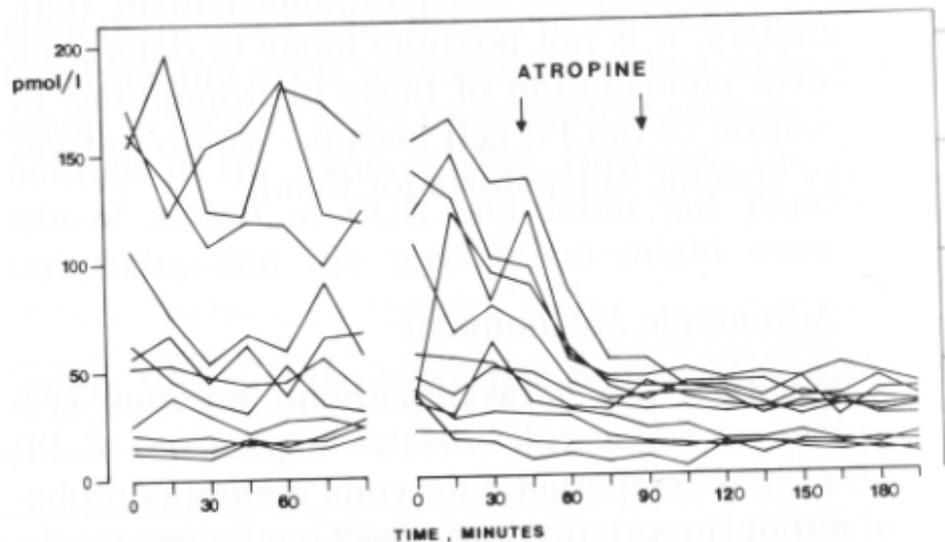


Figure 10 : Variation de la concentration de PP, à jeun et sous Atropine chez des patients atteints d'ulcère gastrique. La sécrétion du PP est sous dépendance vagale puisque le blocage des récepteurs cholinergiques, par l'atropine, freine la sécrétion de PP. Extrait de [94].

3.2.3. Après la prise alimentaire

Le PP est sécrété de manière biphasique en réponse à la prise alimentaire. La phase initiale dure 10 à 25 minutes. Elle est suivie d'une phase plus longue durant 6 à 8 hr après le repas [97, 102]. Un plateau est atteint en 1 à 2 hr. Ces deux phases peuvent se chevaucher.

Lors de la première phase, la concentration de PP s'accroît rapidement en quelques minutes. La rapidité de cette réponse suggère un mécanisme médié par le système nerveux. De fait, la vagotomie tronculaire abolit définitivement cette première phase de sécrétion.

La deuxième phase est dite « gastro-intestinale ». Elle est en partie proportionnelle à la quantité de calories ingérées mais également à la composition du repas. Les lipides et les protéines sont les meilleurs stimuli de la réponse entéro-pancréatique à l'origine de la sécrétion de PP. Les acides aminés nécessaires sont le tryptophan et la phénylalanine. La leucine et l'arginine, puissant stimulateur de la sécrétion de GIP, n'ont qu'un effet modéré pour le PP. Les glucides n'induisent qu'une faible réponse sécrétoire probablement due à la distension gastrique plus qu'à la qualité du nutriment.

Pour cette phase, le système nerveux autonome est également essentiel. L'atropine abolit complètement la seconde phase sécrétoire [97, 103]. On peut donc imaginer un axe intestin-cerveaux-périphérie similaire au GLP-1. Cette voie serait prédominante mais non exclusive.

En effet, après vagotomie il persiste une sécrétion minimale de PP. Une connexion nerveuse directe, sans intervention du nerf vague, doit exister entre les cellules intestinales et PP puisque l'atropine supprime la sécrétion résiduelle observée après vagotomie.

3.2.4. Inhibition de la sécrétion

L'injection de glucose bloque la sécrétion spontanée de PP ainsi que celle observée après la prise alimentaire. Cet effet s'observe également lors d'élévation physiologique de la glycémie. L'inhibition induite par l'hyperglycémie disparaît après vagotomie. De plus, *in vitro*, l'hyperglycémie n'affecte pas la sécrétion de PP. Ainsi, le mécanisme d'inhibition est également dépendant du SNA. L'augmentation des acides gras libres et la somatostatine ont le même effet que l'hyperglycémie sur la sécrétion de PP.

3.3. Effets

Plusieurs sous types de récepteurs lient les polypeptides pancréatiques que sont le PP, le NPY et PYY. Ces deux derniers ont une haute affinité pour les récepteurs Y1, 2 et 5. Le PP se lie préférentiellement au récepteur Y4.

Les rôles exacts du PP chez l'homme ne sont pas bien connus. Il inhibe les sécrétions pancréatiques exocrines. Son action est bi-phasique, d'abord en augmentant la sécrétion puis en la diminuant. Il ralentit la motilité intestinale et vésicale [104].

Le PP joue également un rôle dans la balance énergétique totale. Les souris surexprimant le PP diminuent leur prise alimentaire et prennent moins de poids, notamment de masse grasse [105]. L'augmentation de la dépense énergétique passe par une augmentation de l'activité sympathique au sein du tissu adipeux, de la consommation d'oxygène [106] et de l'activité motrice spontanée [107]. A noter que les souris ayant une délétion globale de PP ont une prise alimentaire et un poids normal [108]. L'administration IV de PP, à doses physiologiques, à des souris *ob/ob* induit une réduction de la prise alimentaire et de la vidange gastrique en augmentant la dépense énergétique [106, 107, 109, 110]. Chez ces mêmes souris, l'administration répétée de PP entraîne une diminution du poids et une amélioration de l'insulinorésistance [106, 111].

Le PP ralentit la vitesse de vidange gastrique et retarde le pic glycémique postprandial [112]. L'action du PP sur la satiété et la motilité gastrique serait médiée par le SNA via un axe intestin-cerveau-périphérie [113]. Ainsi, la vagotomie bloque l'action inhibitrice du PP sur la prise alimentaire. Asakawa a prouvé que l'administration de PP, dans la veine cave inférieure, modifiait l'activité de la branche vagale hépatique afférente. Cette action s'exerce via un mécanisme qui serait dépendant des récepteurs au PP périphérique [106]. De plus, le PP diminue l'activité de la branche gastrique vagale efférente innervant l'estomac. Le PP ne passe la barrière hémato-encéphalique que dans des régions possédant des capillaires fenestrés [114]. Ainsi, après injection intraveineuse, le PP s'accumule dans l'area postrema (AP). Or, le récepteur Y4 est exprimé dans les régions du tronc cérébral régulatrices de l'appétit : l'AP, les noyaux du tractus solitaires (NTS) et le complexe vagal dorsal (DVC) mais également dans l'hypothalamus : ARC et les noyaux paraventriculaires [115]. Ainsi, le récepteur Y4 semble médier l'effet anorexigène du PP [116]. Cependant, l'injection de PP dans le SNC stimule la prise alimentaire [117]. Le PP n'agirait donc pas directement sur les structures hypothalamiques mais bien au niveau du tronc cérébral via son récepteur Y4. L'activation de ces récepteurs entraîne une modification de l'expression de peptides centraux et périphériques impliqués dans la prise alimentaire. En effet, il a été montré que l'injection périphérique de PP diminue la production d'ARN messager des peptides oréxigènes (NPY, Orexine) et augmente l'expression du gène de l'urocortin, peptide anorexigène.

Chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi, l'injection IV de PP diminue la prise alimentaire notamment par diminution de la concentration de ghréline [118]. Dans ce syndrome, la sécrétion basale et post prandiale de PP est altérée [119, 120]. Le rôle du PP dans les obésités non syndromique est moins clair. Certaines études rapportent une altération de la sécrétion post prandiale [121-124], pendant que d'autres ne montrent pas de différence [125]. La concentration de PP est augmentée chez les patients anorexiques [126]. Chez des individus non obèses, l'administration de PP diminue l'appétit [127] et induit une réduction de 11% de l'apport calorique sur 24hr à dose physiologique [128] et de 25% à dose pharmacologique [127].

3.4. Métabolisme

La demi-vie du PP est de 6 à 7 minutes. Il est éliminé principalement par le rein sous sa forme active. Le PP est un substrat de la DPP4.

3.5. PP et diabète

Le PP est élevé en cas d'hyperinsulinisme comme le prouve les études menées chez les Indiens Pima [129]. Chez ces sujets, la concentration de PP est plus élevée à jeun et après un repas comparé à des témoins. Ces résultats sont identiques qu'ils soient obèses, non obèses ou diabétiques [130]. Dans une étude de 1997, la concentration plasmatique à jeun de PP était 10 fois plus élevée chez les patients DT2 comparé à une groupe contrôle [131]. De plus, chez des patients DT2, la normalisation de la glycémie à jeun sous traitement (RHD et/ou insuline) est associée à une diminution de l'hypersécrétion de PP basale et post prandiale [132, 133]. Dans une étude plus ancienne de 1980, la concentration post repas test de PP était statistiquement plus élevée chez les patients diabétiques de type 1 comparé aux diabétiques de type 2 et aux sujets contrôles. Chez les patients DT2, le PP était plus élevé que pour les témoins mais de façon non significative [134]. Chez des patients diabétique de type 1, la prise de vildagliptine pendant 28 jours ne modifie pas la concentration à jeun et post prandiale de PP [89].

3.6. Le PP comme marqueur de la neuropathie autonome

Le PP peut être utilisé comme marqueur d'atteinte chirurgicale du nerf vague. On observe dans ce cas une altération de la première phase de sécrétion post prandiale ou une réponse insuffisante à l'hypoglycémie [135-137]. Le dosage du PP peut également être utilisé comme marqueur de présence d'une neuropathie autonome diabétique. La sécrétion de PP en réponse à une hypoglycémie a été évaluée chez des patients diabétiques de type 1 avec ou sans NA. La réponse était fortement altérée chez les patients avec NA. Cette anomalie est d'autant plus marquée que le diabète est ancien [138]. Après repas test, la sécrétion de PP est également diminuée chez les patients avec NA [137]. La concentration de PP post prandiale la plus basse est observée lorsque NA et gastroparésie sont associées [139]. Le PP un marqueur précoce de neuropathie autonome mais pas de neuropathie périphérique. Des valeurs seuils ont été proposées par une équipe allemande en 1995. Après un « sham feeding », une l'augmentation

du PP est < 20 pg/ml signe la présence d'une NA. Si l'augmentation est > 160 pg/ml on peut exclure la NA [140].

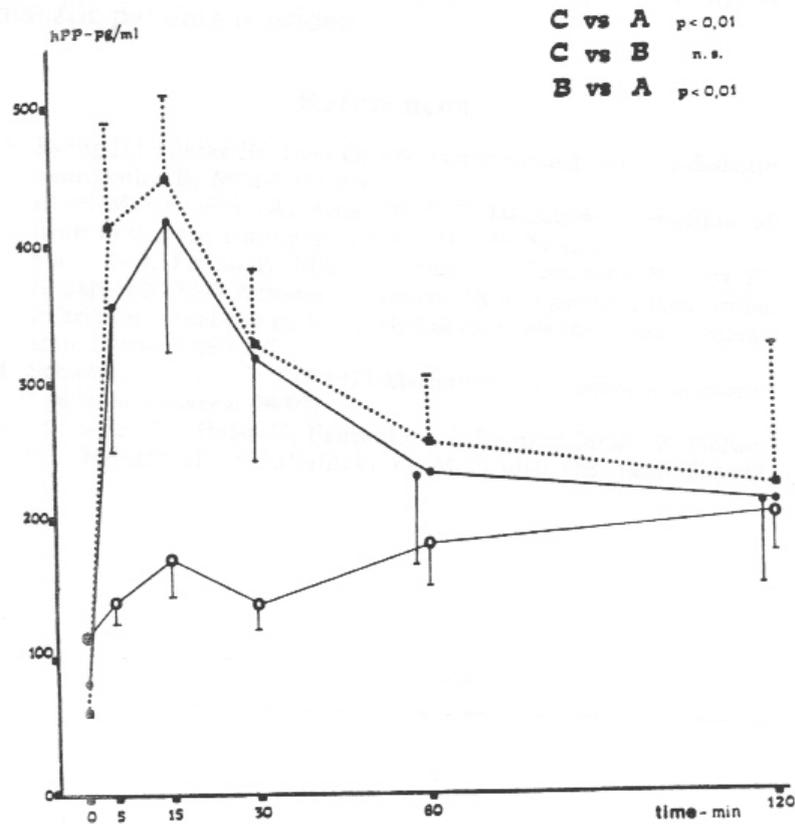


Figure 11 : Sécrétion de PP (moyenne \pm SEM) en réponse à un repas standard chez des patients diabétique de type 1 avec (A, \circ) et sans (B, \bullet) NA comparé à des sujets contrôles (C, \blacksquare). D'après [135]

Au final, la sécrétion et l'action du PP sont dépendante du SNA et notamment du nerf vague. Comme pour le GLP-1, il semble exister un axe intestin-cerveau-périphérie. Ce peptide peut être utilisé comme marqueur de la neuropathie autonome chez les patients diabétiques.

4. Thérapeutique basée sur les incrétines

La diminution de l'effet incrétine dans le DT2 fait du GLP-1 une cible thérapeutique de choix. Depuis 2005, on dispose d'agoniste du récepteur du GLP-1 et depuis 2006, d'inhibiteur de la DPP4.

4.1. Inhibiteur DPP4

4.1.1. Pharmacodynamie générale

Les inhibiteurs de la DPP4 ont pour rôle de bloquer l'action de la DPP4 afin d'augmenter la concentration de GLP1 à des niveaux restant physiologiques. Cette classe thérapeutique permet de doubler la concentration de GLP-1 actif circulant. Par contre, le GLP-1 total est diminué de 75% par rapport à la concentration post prandiale observée sans inhibiteur [141, 142]. L'infusion de GLP-1 au cours de clamp hyperglycémique, aux concentrations observées sous inhibiteur, n'induit pas d'augmentation significative de la sécrétion d'insuline. Cette observation suggère une action plutôt locale au niveau entérique et hépato portal.

Plusieurs molécules sont disponibles sur le marché. Dans notre étude nous utiliserons la vildagliptine qui est un inhibiteur cyanopyrrolidinique. Elle se lie de façon sélective et réversible sur le site actif de la DPP-4.

4.1.2. Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 2

En 2008 [143], Azuma a examiné, dans une étude randomisée en double aveugle et crossover, l'impact d'un traitement de 6 semaines par vildagliptine sur différentes hormones impliquées dans la gluco-régulation. Comparé à un placebo, cet inhibiteur diminue de 16% la concentration post prandiale de glucagon en réponse à un repas test. Cette réduction est corrélée à la diminution de la concentration postprandiale de glucose. Comme attendu, la vildagliptin augmente de 2 à 3 fois la concentration de GLP-1 et GIP. De plus, lors d'un clamp euglycémique, cet inhibiteur augmente la sensibilité à l'insuline et la clearance du glucose.

Concernant l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4, on observe en moyenne une diminution de 0.9% de l'HbA1c, une perte de poids inconstante pouvant atteindre 1 kg, une diminution de la glycémie à jeun de 15 mg/dl et des effets neutres ou positifs sur la tension artérielle. En France, les iDDP4 sont indiqués en bi ou trithérapie.

4.1.3. Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 1

Dans deux études menées chez le diabétique de type 1, après 4 semaines de traitement par vildagliptine (50mgx2) ou sitagliptine (100mg) on observe une amélioration de l'équilibre glycémique et une diminution de la sécrétion de glucagon mais sans perturbation de la contre régulation lors d'hypoglycémie [89, 90]. L'impact sur l'équilibre glycémique à long terme n'a pas été évalué dans ces études.

De par leur action sur le système immunitaire, les inhibiteurs de la DDP4 pourrait moduler l'auto-immunité dans le DT1 récent afin de préserver, le plus longtemps possible, une insulinosécrétion résiduelle. Chez les souris NOD après 6 semaines de traitement, on observe dans 73% des cas une rémission du diabète récemment développé. Dans cette étude, l'augmentation de la réplication des cellules β était corrélée à la concentration de GLP-1 plasmatique [144]. Une étude a été menée chez des patients diabétiques de type 1 nouvellement diagnostiqué et ayant eu une greffe de cellule hématopoïétique non myeloblastique autologue. L'insulinosécrétion obtenue était meilleure et a été préservée plus longtemps chez les 2 patients sous sitagliptine. L'hypothèse serait que la sitagliptine favorise la différenciation des cellules greffées en cellules β [145]. Dans une autre étude, cet inhibiteur a permis d'améliorer l'équilibre glycémique de 3 patients à c-peptide indétectable, en ajout à l'insulinothérapie. L'effet étant indépendant d'une action sur la cellule β puisque le C-peptide est resté indosable sous traitement [146].

4.1.4. Pharmacocinétique

4.1.4.1. Absorption

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7heures. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures mais ne modifient pas l'exposition globale. L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une

diminution de la C_{max} (19 %). Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la sitagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

4.1.4.2. Distribution

La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %) et elle se distribue de façon égale entre le plasma et les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse est de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

4.1.4.3. Biotransformation

Le métabolisme est la voie principale d'élimination de la vildagliptine (69%). Le métabolite principal est inactif, il est obtenu après hydrolyse principalement par le rein. La DPP4 contribue à l'hydrolyse alors que le cytochrome P450 n'est pas mis en jeu.

4.1.4.4. Elimination

L'élimination est à 85% urinaire (dont 23% de forme non modifiée) et 15% fécale. La demi-vie, en prise orale, est de 3heures.

4.1.4.5. Caractéristiques en fonction des patients

Il n'y a pas d'influence du genre et du poids sur la pharmacocinétique. Chez les sujets âgés sains (≥ 70 ans), l'exposition totale à la vildagliptine (100 mg une fois par jour) est augmentée de 32 %, avec une augmentation de 18% du pic de concentration plasmatique par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Toutefois ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.

4.1.5. Effets indésirables

Compte tenu de sa distribution quasi ubiquitaire, l'inhibition de cette enzyme de façon non sélective faisait craindre l'apparition de nombreux effets secondaires. En effet, des niveaux élevés de DPP4 sont associés à des déficits immunitaires et à une diminution de la

nociception. Cependant, les essais cliniques se sont montrés rassurants. Dans une méta analyse de 2007 [147] portant sur 20 essais cliniques (sitagliptine ou vildagliptine), peu d'évènements indésirables ont été rapportés. Les inhibiteurs de la DPP4 semblent associés à un risque un peu plus élevé d'infection nasopharyngée (6.4% vs. 6.1%; [RR], 1.2; 95% intervalle confiance [CI], 1.0–1.4) et urinaire (3.2% vs. 2.4%; RR, 1.5; 95% CI, 1.0–2.2) ainsi que des céphalées (5.1% vs. 3.9%; RR, 1.4; 95% CI, 1.1–1.7). La vildagliptine peut entraîner une augmentation des enzymes hépatiques.

4.2. Agoniste du récepteur du GLP-1

Le GLP-1 natif étant rapidement dégradé, des agonistes résistants à la DPP4 ont été développés. L'Exendin-4 est un peptide isolé initialement du venin du monstre de Gilla (*Heloderma suspectum*) donc l'homologie est de 53% avec le GLP-1 natif humain. L'absence de glycine en position 2 le rend spontanément résistant à la peptidase. L'exenatide (Byetta[®]) est la version synthétique de cette hormone. Le second agoniste disponible est le liraglutide (Victoza[®]) de demi-vie plus longue et qui présente une homologie de 97% avec le GLP-1 natif humain. Les doses d'agoniste administrées sont largement pharmacologiques.

4.2.1. Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 2

Les différentes études cliniques ont analysé l'efficacité des agonistes en association aux différents antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides, glitazone) chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés. L'effet observé est une diminution de l'HbA1c de 0.5 à 1.5% point et une perte de poids allant de 0.9 à 3.2kg. Les études comparant à la glargine ou à 2 injections d'insuline aspart retrouve une efficacité similaire sur la réduction d'HbA1c (1.1 %) mais avec un effet positif sur le poids [16]. L'amélioration de l'équilibre glycémique peut s'expliquer par l'augmentation de l'insulinosécrétion mais également par la diminution de la glucagonémie [148]. On observe également une amélioration de la pression artérielle de 2.5 à 3.7mmHG pour la systolique et 0.6 à 2.3mmHg pour la diastolique. De plus, les agonistes inhibent l'apoptose des cellules β et augmentent leur masse cellulaire [148]. L'injection sous cutanée d'agoniste à de multiples autres effets systémiques. Ainsi, on observe un ralentissement de la motilité gastrique et une augmentation de la satiété pouvant expliquer la perte de poids. La stimulation des récepteurs du GLP-1 a des effets cardioprotecteurs.

Nikolaidis [149, 150] a administré une solution d'insuline-glucose-potassium et de GLP-1 pendant 72hrs à des patients en phase aiguë d'IDM ayant bénéficié d'une angioplastie. Avec ce traitement, il a observé une amélioration locale et globale de la fonction ventriculaire droite ainsi qu'une diminution de la mortalité hospitalière et une diminution de la durée d'hospitalisation. Cette étude a été menée chez patients avec et sans diabète.

4.2.2. Pharmacodynamie chez les patients diabétiques de type 1

Les études menées dans le DT1 ne concernent qu'un petit nombre de patients et souvent sous forme de « case report ». Ces patients ont ou non une sécrétion résiduelle d'insuline. Après plusieurs semaines de traitement par agonistes, ces patients ont vu leur Hb1Ac diminuer et leur besoin en insuline a baissé surtout pour la basale [151, 152]. Ce dernier effet étant probablement secondaire à la baisse de la glucagonémie. Après une transplantation d'îlot, les agonistes améliorent la fonction des cellules greffées et l'équilibre glycémique. Cependant, cet effet disparaît après l'arrêt du traitement [150].

4.2.3. Effets indésirables principaux

Concernant les effets secondaires, les nausées et vomissements sont fréquents en début de traitement et souvent transitoires. Leur action étant gluco-dépendante, les agonistes n'induisent pas d'hypoglycémie. Cependant, celles-ci peuvent s'observer en cas d'association aux sulfamides ou au glinides. Il existe un risque potentiel mais faible de pancréatite aiguë.

Système nerveux autonome

Le système nerveux orthosympathique et le système nerveux parasympathique composent le système nerveux autonome (SNA). Le SNA module, régule et harmonise la vie végétative des différents organes, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie. Il est impliqué dans des fonctions motrices et sensibles viscérales. La totalité des organes reçoivent une innervation végétative. Tous les organes innervés par le système parasympathique le sont également par l'orthosympathique. Leur fonction est souvent antagoniste.

1. Organisation

Le SNA est constitué de récepteurs, de voies afférentes (de la périphérie vers le SNC), de centres intra-axiaux (au sein du SNC) et de voies effectrices (du SNC vers la périphérie).

1.1. Les récepteurs

Ce sont les terminaisons libres dans les parois des viscères, les terminaisons de Ruffini dans les parois des grosses artères, le cœur, les alvéoles pulmonaires et la paroi vésicale ou bien les corpuscules de Pacini et terminaisons libres dans le mésentère. Ils enregistrent l'état fonctionnel des organes ou la composition du milieu intérieur.

1.2. Les voies afférentes

La voie viscérale est constituée de fibres nociceptives de type C. Elles empruntent les nerfs du SNA que sont les nerfs orthosympathiques viscéraux, parasympathiques sacrés, glosso-pharyngien, vague et le nerf phrénique.

La voie pariétale (sensibilité du péritoine, de la plèvre, du péricarde et des organes rétro-péritonéaux) est constituée de fibres de type A δ , qui empruntent les nerfs rachidiens vers les ganglions pré vertébraux orthosympathiques.

1.3. Centres intra-axiaux

Les centres du système orthosympathique sont situés dans la corne inter-médio-latérale de la moelle épinière de C8 à L2. Pour le système parasympathique, ils sont localisés dans la corne inter-médio-latérale de S2 à S4 et dans les noyaux du tronc cérébral (III, VII, IX

et X). Le noyau cardio-pneumo-entérique (X) est à l'origine du nerf vague (ou pneumogastrique).

Les centres supra-segmentaires sont l'hypothalamus antérieur (parasympathique), l'hypothalamus postérieur (orthosympathique). L'hypothalamus est considéré comme le « cerveau végétatif ». Grâce au faisceau médian du télencéphale il est en relation avec les parties profondes du cerveau (noyau dorso - médian du thalamus, lobe limbique, aires pré - frontales) et avec les noyaux parasympathiques du tronc cérébral.

1.4. Voies efférentes

Les voies efférentes sont constituées de deux neurones. Les nerfs des systèmes parasympathique et orthosympathique sont mixtes (sensitif et moteur).

Le système orthosympathique trouve son origine tout au long de la moelle dorsolombaire (cf. Figure 12). Le neurone pré-ganglionnaire est situé dans la corne inter-médio-latérale. Il est myélinisé et court. Son axone chemine dans la racine antérieure du nerf rachidien puis gagne le ganglion sympathique. Il y établit une synapse avec le neurone ganglionnaire. Les axones post-ganglionnaires peu ou pas myélinisés sont plus nombreux que les axones pré-ganglionnaires permettant ainsi une large diffusion de la réponse sympathique. Certains de ces axones quittent le ganglion par les nerfs splanchniques vers les plexus végétatifs thoracique, abdominal et pelvien. Puis ils quittent ces plexus pour atteindre les organes. Les neuromédiateurs du système orthosympathique sont l'acétylcholine au niveau ganglionnaire et la noradrénaline et l'adrénaline au niveau post-ganglionnaire (à l'exception des glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices musculaires où le neuromédiateur est l'acétylcholine).

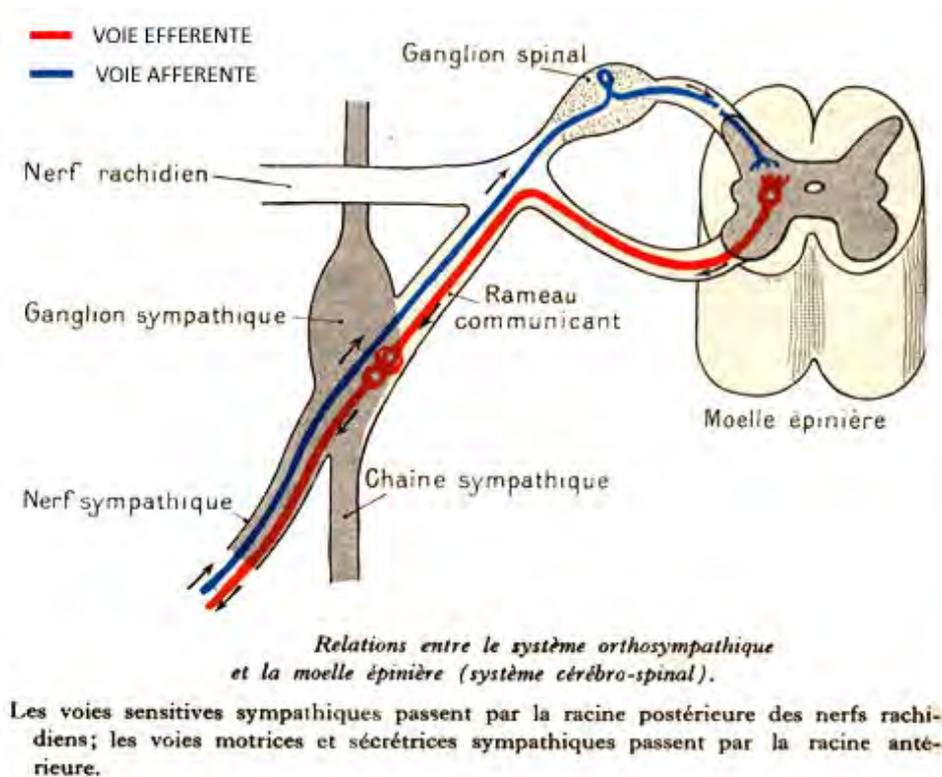
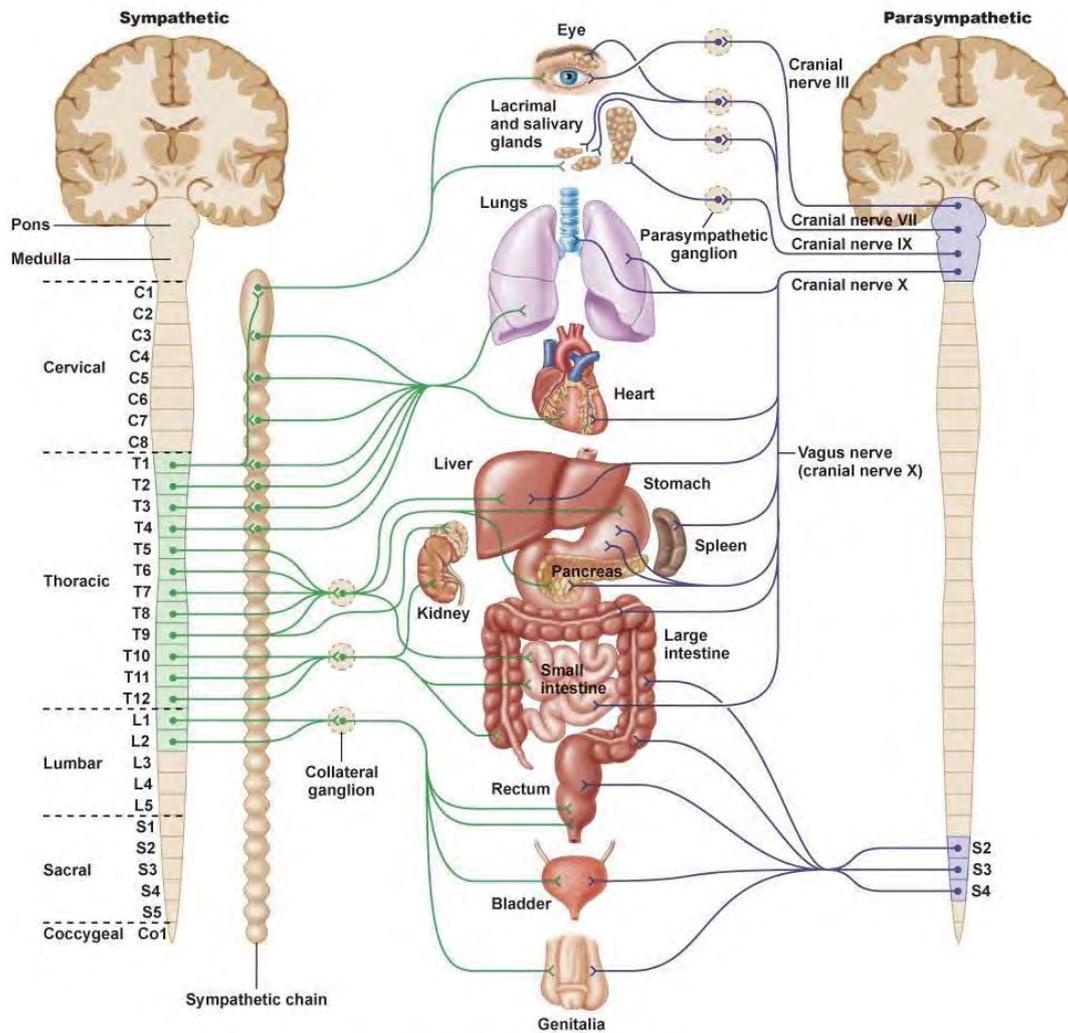


Figure 12 : Organisation des voies afférentes et efférentes du système orthosympathique.
En rouge la voie efférente, en bleu la voie afférente.

Le système parasympathique à une organisation étagée, métamérique (cf. Figure 13). Les neurones pré-ganglionnaires sont issus soit du tronc cérébral, soit de la moelle épinière sacrée. Entre les noyaux d'origine et les ganglions pré-viscéraux, les fibres parasympathiques voyagent à l'intérieur des nerfs cérébro-spinaux (les nerfs crâniens pour le para sympathique crânien et les troncs du plexus sacré pour le parasympathique pelvien). La synapse avec le neurone post ganglionnaire est courte car proche de l'organe effecteur. En effet, le ganglion est situé près (au sein du plexus végétatif) ou dans la paroi de l'organe. Les fibres parasympathiques sont, pour la plupart, non myélinisées. L'acétylcholine est le neuromédiateur libéré au niveau pré-ganglionnaire et post-ganglionnaire où elle interagit avec des récepteurs respectivement de nature nicotinique et muscarinique. Les nerfs parasympathiques contiennent un axone moteur pré ganglionnaire (efférences) et trois axones sensitifs (afférences).



© 2011 Pearson Education, Inc.

Figure 13 : organisation du système nerveux autonome

2. Nerf vague

Le nerf vague est mixte, à la fois somatique sensitif et moteur et végétatif avec des fibres essentiellement parasympathiques. Son territoire d'innervation est étendu de la tête à l'abdomen. Jusqu'au nerf récurrent il est mixte et végétatif, ensuite il est uniquement végétatif. Il est constitué de 12 à 15 filets. Chaque filet contient les 3 sortes de fibres (motrices, sensibles et végétatives). Les fibres végétatives sont afférentes et efférentes.

Les branches abdominales du nerf vague sont les branches gastriques, hépatiques, pyloriques, surrénaliennes et intestinales [153]. Les fibres hépatiques sont constituées des fibres d'origines artérielles, de la veine porte et des canaux biliaires. Il n'y a que peu de fibres parenchymateuses [154]. Le plexus hépatique antérieur péri artériel forme un réseau autour de

l'artère hépatique. Il provient du X gauche. Le X droit donne naissance au plexus postérieur rétro veineux et rétro artériel formé de 3 ou 4 troncs.

Le nerf vague est l'effecteur parasympathique de signaux intégrés par le SNC. Les informations sont d'origines multiples : organes sensorielles céphaliques, l'intestin, le foie et le cerveau lui-même [155]. Les fibres végétatives sont constituées à 80 % de fibres afférentes sensibles et 20 % de fibres efférentes motrices. Les afférences communiquent avec le noyau du tractus solitaire et le complexe dorsal vagale. Les fibres provenant du complexe dorsal vagale se projettent sur le noyau ambigu, la substance réticulée, les noyaux para brachiaux du pont et le noyau ventral postéro médial du thalamus. Les efférences parasympathiques proviennent du noyau dorsal du nerf vague. [156].

3. Innervation parasympathiques des îlots

Les fibres des neurones pré ganglionnaires cheminent, via le nerf vague, jusqu'aux ganglions dispersés au sein du tissu exocrine. Ces ganglions envoient des fibres post ganglionnaires non myélinisées au sein des îlots [157, 158]. C'est l'acétylcholine qui est libérée au niveau pré-ganglionnaire, elle se lie à des récepteurs nicotiques au niveau des neurones intra ganglionnaires. Plusieurs neurotransmetteurs interviennent en post ganglionnaire : l'acétylcholine, le VIP, le GRP, le NO et le PACAP. Des terminaisons cholinergiques sont trouvées au voisinage proche des cellules des îlots [159, 160]. Les synapses cholinergiques avec les cellules endocrines ont été observées chez l'animal [161, 162]. La stimulation des fibres parasympathiques favorisent la sécrétion d'insuline, de glucagon et de PP. Les effets sur la somatostatine sont moins clairs.

4. Innervation sympathiques des îlots

Les neurones situés dans le ganglion coélique et mésentérique donnent des fibres post ganglionnaires qui atteignent le pancréas. Le médiateur au sein des ganglions est l'acétylcholine. Les neurotransmetteurs post ganglionnaires sont de plusieurs types : norépinephrine, galanine et NPY [163]. Ces fibres orthosympathiques ont été mises en évidence à proximité des cellules des îlots dans plusieurs espèces mammifères. La stimulation du nerf splanchnique orthosympathique entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline et de somatostatine et augmente la sécrétion de glucagon.

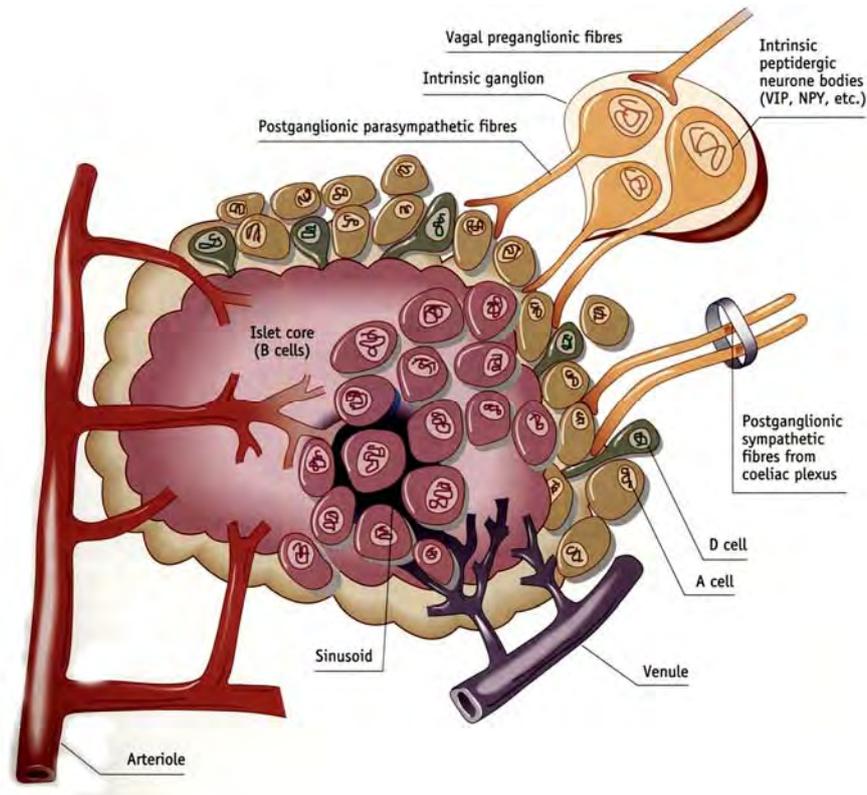


Figure 14 : schéma illustrant l'innervation des cellules β pancréatiques

5. Neuropathie autonome diabétique

5.1. Généralités

La neuropathie autonome diabétique peut toucher l'ensemble des fibres autonomes. Elle peut être cliniquement significative ou asymptomatique. Les signes cliniques n'apparaissent généralement pas avant plusieurs années de diabète mais les formes asymptomatiques sont plus précoces. En effet, elles peuvent apparaître dans l'année suivant le diagnostic d'un DT2 et dans les deux ans pour un DT1 [164].

La neuropathie se développe d'abord sur les fibres les plus longues. Le nerf vague est le nerf autonome le plus long, il transmet 75% de l'activité parasympathique. De fait, il coexiste souvent plusieurs sites atteints en cas de neuropathie autonome. Les organes pouvant être touchés sont le système cardio-vasculaire, l'estomac, l'intestin et le colon, la vessie, les glandes sudoripares, les organes érectiles. On observe également une disparition des signes d'alerte de l'hypoglycémie. La neuropathie autonome cardiaque est l'atteinte la mieux étudiée du fait de sa facilité diagnostique et de la morbi-mortalité associée à cette pathologie.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'apparition d'une neuropathie autonome. On retient l'activation de la voie des polyols et les produits avancés de la glycation

secondaire à l'hyperglycémie, la vasoconstriction secondaire à l'activation de PKC, le stress oxydatif, des mécanismes auto-immuns.

5.2. La neuropathie autonome cardiovasculaire

L'estimation de la prévalence est difficile compte tenu de la variabilité des résultats obtenus dans différentes études. Cette variabilité des résultats s'explique par les caractéristiques différentes de population étudiées, par la méthode de dépistage utilisée et par les critères diagnostiques choisis. Dans le DT1, la prévalence observée va de 7.7% pour les patients nouvellement diagnostiqués [165] à 90% pour les patients en attente d'une greffe [166]. Dans le DT2, la prévalence est de l'ordre de 20 à 40% [167]. La forme infra clinique peut se développer plus précocement, dans la première année de diagnostic d'un DT2 ou dans les 5ans après la découverte d'un DT1.

La NAC se développe lorsque les fibres innervant le cœur et les vaisseaux sont atteintes. L'atteinte est d'abord parasympathique et les premiers signes de NAC correspondent à une augmentation du tonus orthosympathique. Il en résulte un contrôle et une variabilité altérés du rythme cardiaque ainsi qu'une anomalie de la dynamique vasculaire. La diminution de la variabilité du rythme cardiaque est l'indicateur le plus précoce de NAC [168]. Les manifestations cliniques de NAC sont une tachycardie de repos, une intolérance à l'exercice physique, la mauvaise adaptation à l'anesthésie, l'hypotension orthostatique, l'ischémie myocardique silencieuse. Il existe également un risque de mortalité plus élevé en cas de NAC [167]. Le risque relatif global évalué sur 15 études est de 2.14 (1,83-2.51). Il semble également exister un risque plus élevé de présenter un accident cardiovasculaire grave. L'étude DCCT a prouvé qu'un traitement intensif par insuline diminue, après 14 ans de suivi, l'incidence de la NAC chez les patients diabétiques de type 1 [169].

Dans les années 1970, Ewing a proposé cinq tests simples et non invasifs pour tester les réflexes cardiovasculaires et ainsi établir le diagnostic de la NAC [170]. L'étude de la variation de la fréquence cardiaque lors d'une épreuve de respiration ample et du tilt test évalue principalement la fonction parasympathique. L'étude du rythme cardiaque lors de la manœuvre de Valsalva explore la fonction orthosympathique et parasympathique. La mesure de l'adaptation de la tension artérielle au lever actif et lors de la contraction isométrique du bras évalue le système orthosympathique.

Dans une étude de Pavy-Le Traon, la présence d'une NAC est corrélée à l'atteinte autonome du tractus uro-génital ainsi qu'à la présence d'une neuropathie périphérique [171]. La présence d'une NAC pourrait donc être associée à une atteinte des fibres vagues hépatiques impliquées dans le réflexe anticipateur.

Protocole de recherche clinique

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 en mono, bi ou trithérapie. La réponse au traitement est variable et certains patients ne tirent aucuns bénéfices de leur introduction. Plusieurs travaux ont cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de meilleures réponses. Ainsi, une équipe coréenne a comparé des patients « bon » et « mauvais » répondeurs à l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 à une bithérapie constituée de metformine et de sulfamides[172]. Les facteurs prédictifs indépendants d'efficacité sont l'âge plus avancé, la durée du diabète plus longue, l'HbA1c plus haute à l'initiation du traitement et le taux de créatinine plus bas. Dans une étude japonaise, un IMC élevé était prédictif d'une mauvaise réponse [173]. Cependant, toutes les études ne vont pas en ce sens. De plus, il existerait une résistance génétique au GLP-1 [40] qui entraînerait une inefficacité des analogues du GLP-1. L'action des incrétines s'exerce, en grande partie, via un axe intestin-cerveau-périphérie mettant en jeu les voies afférentes et efférentes vagues. Il est licite de penser que la NA diabétique, en lésant le nerf vague, altère l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4.

Kazakos a mené un protocole de recherche clinique afin de déterminer l'impact de la NA sur l'effet incrétine chez des patients diabétiques de type 2. Dans ce travail, ils ont analysé la sécrétion d'insuline, de GIP, de GLP-1 après une HGPO de 75grammes chez 20 patients diabétiques de type 2 avec NA, 20 patients sans NA et 10 sujets contrôles. Ils ont montré que l'effet incrétine était moins marqué chez les DT2 avec NA comparé à ceux sans NA mais sans différence significative. La réponse du GIP, après HGPO, est altérée seulement en cas de NA. La réponse du GLP-1, après HGPO, est altérée de façon similaire dans les deux sous-groupes de patients DT2. Ils n'ont donc pas pu prouver que la NA altérerait la sécrétion du GLP-1. Les auteurs rapportent des difficultés d'interprétation principalement liées à l'insulinosécrétion résiduelle de ces patients. Par ailleurs, une autre limite concernait la difficulté de poser clairement un diagnostic clinique de NA dans cette population de patients DT2 fréquemment multi-complicqués et dont les traitements antihypertenseur peuvent agir sur le système nerveux autonome.

Ainsi, certains patients ne présentent aucune amélioration de l'équilibre glycémique après l'introduction d'un inhibiteur de la DPP-4. Cette classe d'anti diabétique oral agit en augmentant la concentration des incrétines. L'action des incrétines s'exercent en partie via un axe intestin-cerveau-périphérie dont le nerf vague est le principal effecteur. Notre hypothèse

est que si cet axe est altéré par la NA diabétique, alors les incrétines n'exerceraient plus efficacement leur action sur les sécrétions pancréatiques. Ainsi, les inhibiteurs de la DPP-4 ne seraient pas efficaces chez les patients atteints d'une NA diabétique. Si nous confirmons notre hypothèse, ce travail devrait permettre de préciser le phénotype des patients DT2 susceptibles de ne pas répondre à cette classe thérapeutique d'antidiabétiques oraux.

Matériel et Méthode

1. Etude

Etude physiopathologique, monocentrique, comparative, ouverte, visant à évaluer l'influence de la neuropathie autonome sur la réponse au traitement par un inhibiteur de la DPP-4 (vildagliptine, Galvus®).

L'hypothèse physiopathologique sera explorée chez des patients diabétiques de type 1 avec et sans neuropathie autonome. En effet, les principaux facteurs de confusion observés dans le DT2 ne sont pas présents chez ces patients. La sécrétion d'insuline endogène est nulle et le diagnostic de NA peut être clairement posé. La présence d'une NAC sera utilisée comme critère diagnostique de NA.

Pour chaque patient il sera mesuré la réponse métabolique à un repas test en situation basale puis en présence d'un inhibiteur de la DPP-4. La réalisation de ces deux séries de mesures permettra de minimiser la variabilité interindividuelle en évaluant un paramètre dynamique correspondant à la différence de sensibilité de chaque patient au traitement par inhibiteur de la DPP-4. De plus, cela permettra d'améliorer nos connaissances des cinétiques des hormones pancréatiques et gastro-intestinales dans le diabète. Le critère primaire sera la différence relative entre les concentrations plasmatiques de glucagon observées avant et 120 minutes après la prise du repas test. Le choix relatif au temps 120 minutes est dû à la cinétique de sécrétion et à la demi-vie du glucagon. Ce temps était classiquement étudié lors d'études précédentes. Dans le DT1, la sécrétion de glucagon est un bon marqueur de l'action des incrétines : une communication récente [90] confirme qu'un traitement par vildagliptine réduit significativement la glucagonémie post prandiale de patients DT1, via un effet glucagonostatique direct du GLP1.

Il sera également mesuré les cinétiques de la glucagonémie, de la glycémie, du polypeptide pancréatique, de l'insuline exogène, du GIP et du GPL-1.

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes du sud-ouest et de l'outre-mer I du CHU de Toulouse. Elle a été promue par le CHU de Toulouse. L'étude a été enregistrée auprès de clinicaltrials.gov (No NCT01452113). Tous les patients ont donné leur accord après avoir reçu une information orale et écrite. Ils ont signé un formulaire de consentement avant le début des cinétiques.

2. Population étudiée

2.1. Patients

Les patients ont été recrutés au sein du service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition du CHU de Toulouse à Rangueil. Ils étaient connus comme étant porteur ou non d'une neuropathie autonome ou ont bénéficié pour la première fois de l'exploration du système autonome cardiovasculaire. Au total 20 patients diabétique de type 1 ont été inclus. Ils sont répartis en 2 groupes, 12 ne présentent pas de neuropathie autonome cardiovasculaire (NA- ; score Ewing < 0.5) et 8 patients ont une neuropathie (NA+ ; score Ewing > 2). Aucun patient n'a de dysautonomie sévère (score Ewing \geq 4). Dans le groupe NA-, 1 patient a été exclu de l'analyse car il n'a pas réalisé la 2eme cinétique (V3). Pour le groupe NA+, 1 patient a été exclu compte tenu de la présence d'une gastroparésie mise en évidence après l'inclusion. Au total l'étude des résultats a porté sur 18 patients : 11 NA - et 7 NA +.

2.2. Critères d'inclusion

- × Patient diabétique de type 1
- × Agés de plus de 18 ans et moins de 75 ans
- × Traité par injections multiples d'insuline ou infusion continue d'insuline.
- × Ayant bénéficié d'un dépistage de la neuropathie autonome depuis moins de 1 an dont le résultat écrit est consultable
- × Présentant un score de Ewing strictement supérieur à 2 pour les patients du groupe « présence d'une neuropathie » (NA +)
- × Présentant un score d'Ewing inférieur ou égal à 0,5 pour les patients du groupe « absence d'une neuropathie » (NA-)
- × Présentant une HbA1c \leq 10% et stable (\pm 1%) dans la période comprise entre le dépistage neurologique et la visite d'inclusion dans l'étude.
- × Ayant donné son consentement libre et éclairé et signé le consentement
- × Affilié à un régime de sécurité sociale

2.3. Critères de non inclusion

- × Insuffisance rénale sévère connue définie par une clearance de la créatinine <50ml/min (formule MDRD).
- × Rétinopathie proliférante non photocoagulée
- × Enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale
- × Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification NYHA
- × Signes cliniques évocateurs de gastroparésie
- × Traitement accélérateur de la vidange gastrique en cours
- × Antécédent de chirurgie bariatrique
- × Contre-indication à la prise d'un traitement par Galvus® : allergie connue ou hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients, intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- × Corticothérapie systémique en cours
- × Prise de Metformine la veille de l'étude
- × Hémoglobinopathie connue.
- × Désir de grossesse ou grossesse.
- × Allaitement
- × Patient sous mesure de sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle
- × Patients participant simultanément à un autre protocole de recherche.

3. Critères de jugement

3.1. Critère principal

Nous comparerons l'influence de la prise d'un inhibiteur de la DPP4 sur l'évolution des concentrations plasmatiques de glucagon après la prise d'un repas test (glucagon T120 min- glucagon basal) dans deux groupes de patients DT1 porteur ou non d'une NA.

3.2. Critères secondaires

Nous comparerons l'évolution des cinétiques par l'étude des aires sous la courbe du glucagon entre V2 et V3 pour chaque groupe. Cette analyse sera également réalisée pour le GLP-1, le GIP, la glycémie et le polypeptide pancréatique

4. Dépistage neuropathie autonome

La neuropathie autonome a été mise en évidence via l'atteinte cardiovasculaire grâce à la réalisation du test d'EWING. Cette exploration a été réalisée au sein du laboratoire d'explorations du système nerveux autonome par le Pr JM Sénard (service de Cardiologie A du CHU de TOULOUSE). Le test a été effectué à distance de la prise de café, alcool, tabac, d'exercice physique ou d'un stress aigu. Les traitements antihypertenseur n'ont pas été pris le matin du dépistage. La pression artérielle et le rythme cardiaque ont été mesurés en continue par la méthode FINAPRES[®]. L'estimation de l'intervalle RR et l'analyse des données ont été réalisées grâce au matériel Power-Lab et au logiciel LABCHART (AD instruments).

Les différents tests réalisés lors de chaque exploration sont, dans l'ordre :

- × Tilt test : épreuve de verticalisation passive avec inclinaison à 80° pendant 10 minutes. Le test est pathologique si l'on observe une hypotension artérielle sévère et profonde et l'absence de tachycardie compensatrice (élévation de la FC < 10%).
- × Variation de la fréquence cardiaque lors d'une épreuve de respiration ample dirigée : 6 cycles respiratoires, évaluation de la différence entre la moyenne des fréquences cardiaques maximum et minimum (FC max-min) des 3 meilleurs cycles.
- × Manœuvre de Vasalva : inspiration profonde suivie d'une exsufflation dans une seringue reliée à un sphygmomanomètre. L'exsufflation doit être maintenue à 40mmHG pendant 15secs puis arrêt brutal de l'effort. Calcul du rapport de l'intervalle R-R maximum après exsufflation avec l'intervalle minimum pendant la manœuvre.
- × Epreuve de lever actif : suivi de la FC à T0 et 1min après un lever actif. On mesure ensuite l'intervalle R-R le plus long (à 30sec) et le plus court (à 15 secs). Calcul du rapport 30/15.

- × Contraction isométrique de l'avant-bras : contraction d'un dynamomètre, à 30% de la force maximale du patient, pendant 5 minutes. L'absence d'augmentation de la tension artérielle diastolique de plus de 15mmHg est pathologique.

Le score, pour 4 des tests, est évalué en fonction des normes pour l'âge (cf. Figure 15). Si le test est considéré comme limite on obtient un score de 0.5 et s'il est pathologique un score de 1. Les patients ayant un score d'EWING > 2 sont considéré comme atteint d'une neuropathie autonome cardiovasculaire et sont inclus dans le groupe des patients NA+. Un score ≥ 4 définit une dysautonomie sévère. Lorsque le score est ≤ 0.5 , ils sont considérés comme indemnes et sont inclus dans le groupe NA-.

	25-34ans	35-44ans	45-54ans	55-64ans	65-74ans	>74ans
respiration ample	$\geq 23,4$	$\geq 18,9$	$\geq 18,5$	$\geq 12,8$	$\geq 8,7$	≥ 8
Rapport 30/15	$\geq 1,32$	$\geq 1,27$	$\geq 1,17$	$\geq 1,14$	$\geq 1,08$	$\geq 1,08$
Rapport Vasalva	$\geq 1,38$	$\geq 1,2$				
Δ PAD contraction	$\geq 18,1$	$\geq 17,8$	$\geq 9,7$	≥ 9	$\geq 6,1$	≥ 6

Figure 15: normes pour les tests de détection de la neuropathie autonome cardiovasculaire. Toutes valeurs inférieures aux normes signent un test pathologique.

5. Déroulement de l'étude

5.1. Schéma de l'étude

La durée totale de l'essai est de 10 jours minimum et 8 semaines maximum. Il comporte 3 visites par patient, se déroulant toutes dans le service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition du CHU de TOULOUSE. La visite de pré-inclusion V1 a servi à informer le patient et à vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion. L'inclusion définitive du patient est intervenue de 7 à 28 jours après lors de la première cinétique (V2) sans inhibiteur de la DPP-4. Le patient a été revu de 3 à 28 jours après pour réalisation de la seconde cinétique, en présence du traitement inhibiteur de la DPP-4 (V3) (cf. Figure 16)

6. Dosage

Le GLP-1 et le glucagon ont été prélevés sur des tubes héparinés contenant 0.4 mg de sitagliptine (0.5mg/ml) et 0.07µg aprotinine (1.4µg/ml). L'insulinémie, la glycémie et le polypeptide pancréatique ont été prélevés sur tube hépariné. Les prélèvements ont immédiatement été centrifugés pendant 15 minutes à 4000 tours/min à 4°C. Le plasma obtenu a été aliquoté et conservé à -80°C jusqu'à l'analyse.

La glycémie a été mesurée par une technique enzymatique colorimétrique (ABX Pentra Glucose HK CP) par l'ABX Pentra 400 Clinical Chemistry Analyzer (HORIBA ABX, Montpellier, France). La concentration d'insuline a été déterminée par la technique ELISA à l'aide d'un KIT ultrasensible (Mouse Ultrasensitive Insulin ELISA, Mercodia, Uppsala, Sweden). Ce kit présente une réactivité croisée avec les analogues de l'insuline (cf. Figure 18). La concentration de PP a été déterminée par la technique ELISA (human Pancreatic Polypeptide ELISA kit, Millipore, Billerica, U.S.A). La concentration de GLP-1 total a été mesurée par RIA à l'aide d'un antisérum spécifique de l'extrémité C-terminale (no. 89390). Celui-ci mesure la somme du GLP-1 actif (7-36amide) et de son métabolite GLP-1(9-36amide). La limite de détection est de 1 pmol/l [7]. Le coefficient de variation intra essai est < 10% à 20 pmol/l. Le GLP-1 actif a été déterminée par RIA via un anticorps direct dirigé contre la partie N-terminale (code no. 93242). La limite de détection est de 5 pmol/l et la variation intra essai de 6 à 12% à 50 pmol/l. La concentration de GIP total a été évaluée également par RIA (antisérum no. 98171) dont la limite de détection est de 2.0 pmol/l. Pour les analyses RIA, le plasma a été extrait avec de l'éthanol (concentration final, 70% vol/vol).

Insulin analog	Mean cross-reaction	Range cross-reaction	Range tested conc.
Insulin aspart	3.2 %	1.0 – 6.1 %	30.5 – 97.7 µg/l 885 – 2 830 mU/l 5 310 – 17 000 pmol/l
Insulin detemir	<0,0000007 %	-	14 200 000 µg/l * 412 000 000 mU/l* 24 700 000 000 pmol/l*
Insulin glargin	19 %	8.1 – 31 %	2.50 – 20.0 µg/l 72.5 – 580 mU/l 435 – 3480 pmol/l
Insulin glulisine	<0,0000003 %	-	3 490 000 µg/l* 101 210 000 mU/l* 607 260 000 pmol/l*
Insulin lispro	<0,0000003 %	-	3 500 000 µg/l * 101 500 000 mU/l* 609 000 000 pmol/l*

Figure 18 : Réactivité croisée du kit d'insuline ultrasensible MERCODIA avec analogue de l'insuline.

7. Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel STATA® (StataCorp LP, Texas). Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type et intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane, et étendue. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon une distribution Binomiale exacte. Le seuil de signification statistique est fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests réalisés. Les caractéristiques des patients seront comparées à l'aide d'un t test paramétrique non apparié. Le critère primaire sera analysé selon la démarche suivante :

- Calcul du $\Delta V_2 = \text{glucagon T120min} - \text{glucagon basal}$ pour le repas test témoin (V_2)
- Calcul du $\Delta V_3 = \text{glucagon T120min} - \text{glucagon basal}$ pour le repas test vildagliptine (V_3)
- Calcul de la $\text{Variation} = \Delta V_3 - \Delta V_2$
- Analyse de la variable Variation entre les 2 groupes à l'aide d'un t test paramétrique non apparié après vérification des assomptions du t test (normalité des distributions)

L'évolution des aires sous la courbe entre V_2 et V_3 entre les deux groupes sera étudiée par l'analyse de variance en mesures répétées.

Résultats

1. Description de la population

Le groupe NA + est constitué de 7 patients dont 3 femmes, le groupe NA- de 11 patients dont 4 femmes. Il y a 3 patients traités par pompe à insuline dans le groupe NA+ et 8 dans le groupe NA-. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'ensemble des caractéristiques présentées dans le Tableau 2.

	TOUS	Sans NA	Avec NA
Nombre de patients	18	11	7
Femmes (%)	7(39)	4(36)	3(42)
Age (ans)	53,1 ± 9,9	50,7 ± 10	56,7 ± 7,3
Durée du diabète (ans)	29,3 ± 9,4	26,4 ± 9,9	34 ± 6,5
IMC	24 ± 2,7	24,2 ± 2,4	23,8 ± 3,3
Tour de Taille (cm)	90,2 ± 11,4	91,5 ± 11,2	88 ± 12,2
Pression artérielle systolique (mmHg)	129 ± 8,8	127,3 ± 9	132,7 ± 7,8
Pression artérielle diastolique (mmHg)	76 ± 11	76,8 ± 11,5	75,3 ± 9,6
HbA1c (%)	7,6 ± 0,7	7,7 ± 0,6	8,2 ± 0,8
Glycémie à jeun (mmol/l)	8,12 ± 2,30	7,65 ± 1,89	8,87 ± 2,82
Pompe à Insuline (%)	11(61)	8 (72)	3 (42)
Dose Insuline journalière (UI/jour)	40,8 ± 13,6	40,3 ± 12,6	41,6 ± 6
Dose Insuline journalière (UI/kg)	0,57 ± 0,15	0,53 ± 0,12	0,63 ± 0,2

Tableau 2 : Caractéristiques des patients. Moyenne ± SD ou %.

2. Glucagon

Nous comparerons l'influence de la prise d'un inhibiteur de la DPP4 sur l'évolution des concentrations plasmatiques de glucagon après la prise d'un repas test (glucagon T120 min- glucagon basal) dans deux groupes de patients DT1 porteur ou non d'une NA.

Pour les patients NA-, la variation de la concentration de glucagon à 120 minutes entre la V2 et la V3 est de -0.577 pmol ± 2.358. Pour les patients NA+, elle est de -0.879 pmol ±

2.282. La différence de concentration de glucagon à 120 minutes avec et sans inhibiteur de la DPP-4 n'est pas significative entre les deux groupes.

Le critère secondaire de jugement est la comparaison de l'évolution des cinétiques par l'analyse des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 pour chaque groupe. Les aires sous la courbe de la glucagonémie sont représentées dans le Tableau 3.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	521 ± 286	362 ± 182
NA +	758 ± 285	924 ± 499

Tableau 3 : aires sous la courbe de la glucagonémie. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe est significativement différente entre les deux groupes ($p=0.027$). Les aires sous la courbe sont significativement plus élevées dans le groupe NA+ ($p=0.009$).

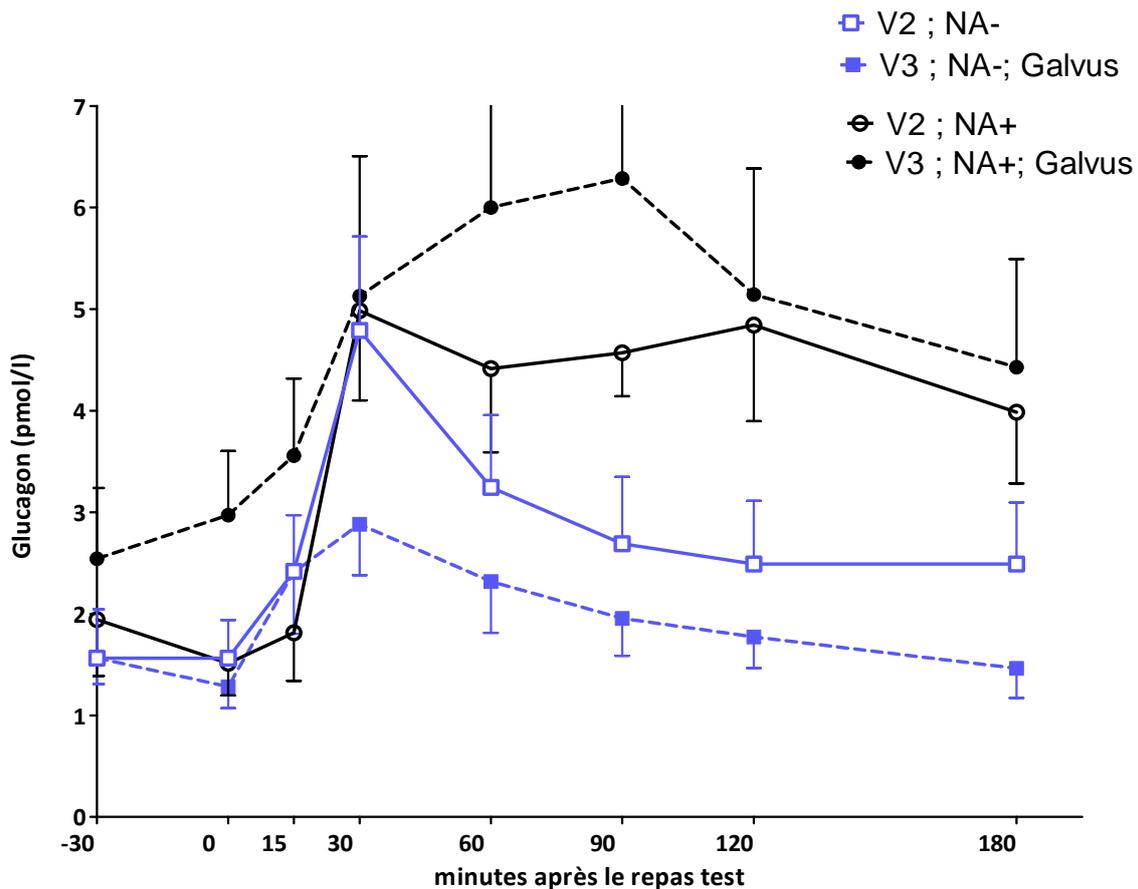


Figure 19 : Cinétiques du glucagon après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=7 ; NA- n=11

3. GLP 1 total

L'analyse a porté sur 11 patients NA- et 6 patients NA+. Nous avons exclu de l'analyse un patient NA+ pour lequel la mesure de ce paramètre a été rendu impossible suite à l'hémolyse des échantillons.

Les aires sous la courbe de la concentration de GLP-1 totale sont représentées dans le Tableau 4.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	3001 ± 1166	2524 ± 766
NA +	2765 ± 571	2372 ± 809

Tableau 4 : aires sous la courbe du GLP-1 Total. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

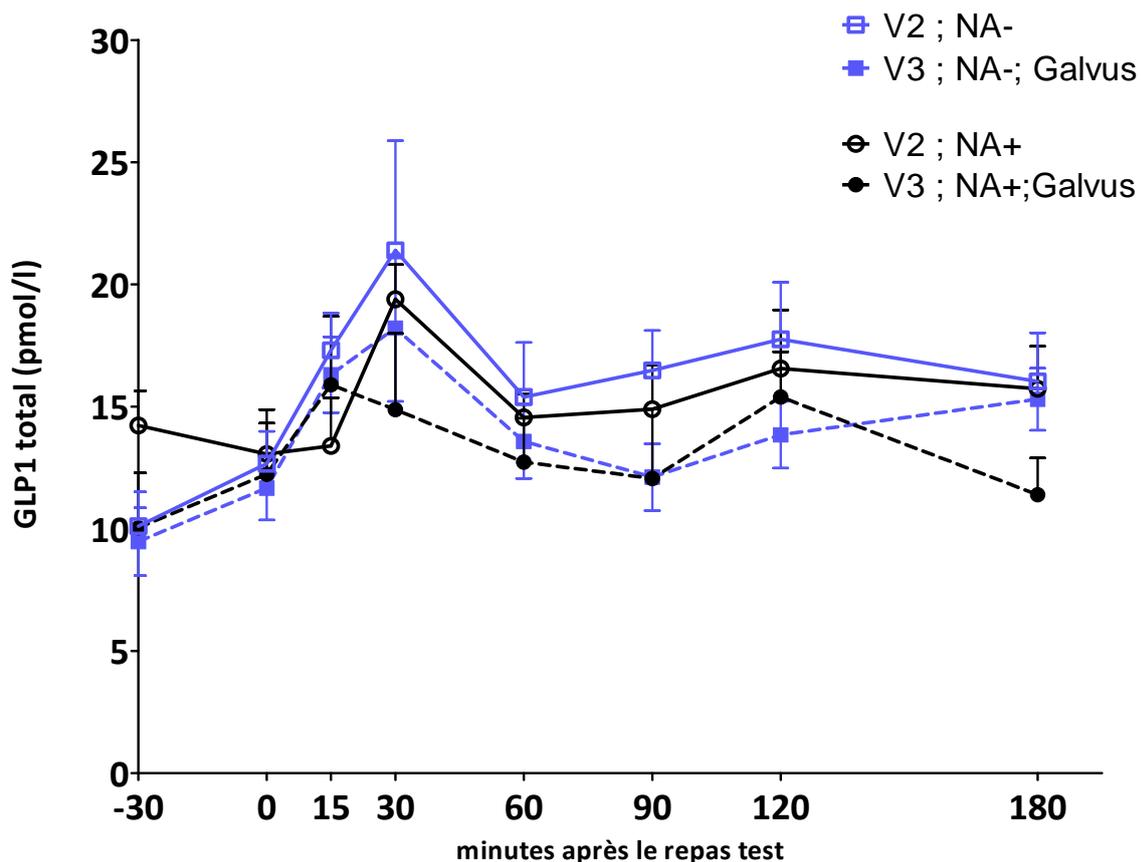


Figure 20 : Cinétiques de la concentration de GLP-1 total après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=6 ; NA- n=11.

4. GLP1 actif

L'analyse a porté sur 11 patients NA- et 6 patients NA+. Nous avons exclu de l'analyse un patient NA+ pour lequel la mesure de ce paramètre a été rendu impossible suite à l'hémolyse des échantillons.

Les aires sous la courbe de la concentration de GLP-1 sont représentées dans le Tableau 5.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	169 ± 164	229 ± 175
NA +	49 ± 44	303 ± 229

Tableau 5 : aires sous la courbe du GLP-1 actif. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Les aires sous la courbe sont significativement plus hautes sous inhibiteur de la DPP-4, quel que soit le groupe ($p=0.02$).

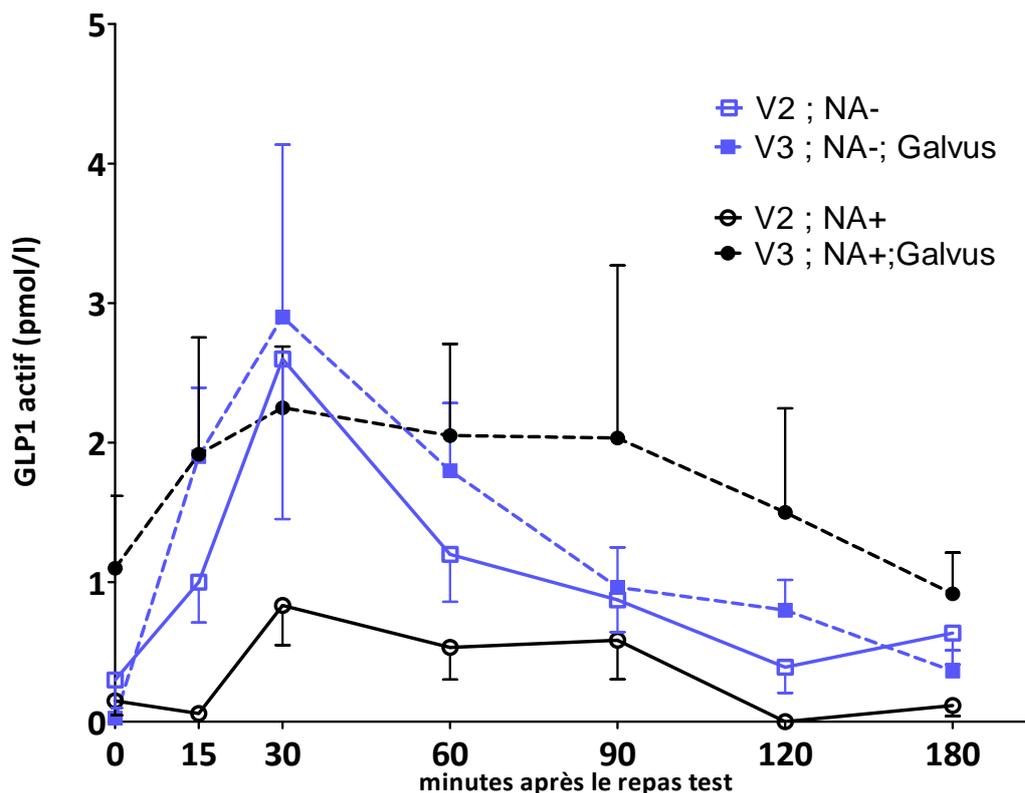


Figure 21 : Cinétiques de la concentration de GLP-1 actif après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=6 ; NA- n=11.

5. GIP total

L'analyse a porté sur 11 patients NA- et 6 patients NA+. Nous avons exclu de l'analyse un patient NA+ pour lequel la mesure de ce paramètre a été rendu impossible suite à l'hémolyse des échantillons.

Les aires sous la courbe de la concentration de GIP totale sont représentées dans le Tableau 6.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	6040 ± 2572	4074 ± 1176
NA +	5170 ± 1500	4853 ± 1297

Tableau 6 : aires sous la courbe du GIP Total. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Les aires sous la courbe sont significativement plus basses sous inhibiteur de la DPP-4, quel que soit le groupe ($p=0.02$).

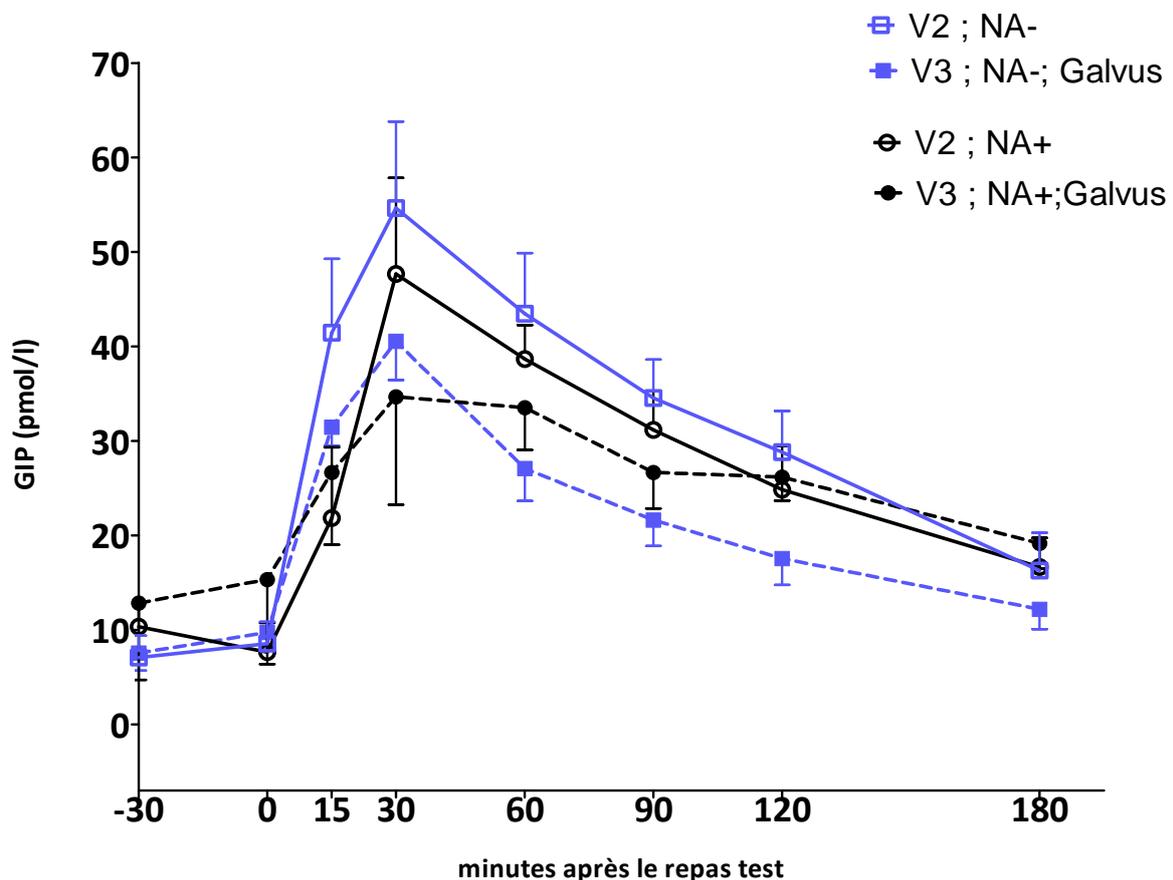


Figure 22 : Cinétiques de la concentration de GIP total après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=6 ; NA- n=11.

6. PP

L'analyse a porté sur 11 patients NA- et 6 patients NA+. Nous avons exclu de l'analyse un patient NA+ pour lequel la mesure de ce paramètre a été rendu impossible suite à l'hémolyse des échantillons.

Les aires sous la courbe de la concentration de PP sont représentées dans le Tableau 7.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	50171 ± 20455	54569 ± 24305
NA +	29975 ± 22389	41670 ± 28317

Tableau 7 : aires sous la courbe du PP. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 n'est pas significativement différente entre les deux groupes. La différence des aires sous la courbe en V2 entre les groupes NA+ et NA- est à la limite de la significativité (p=0.07).

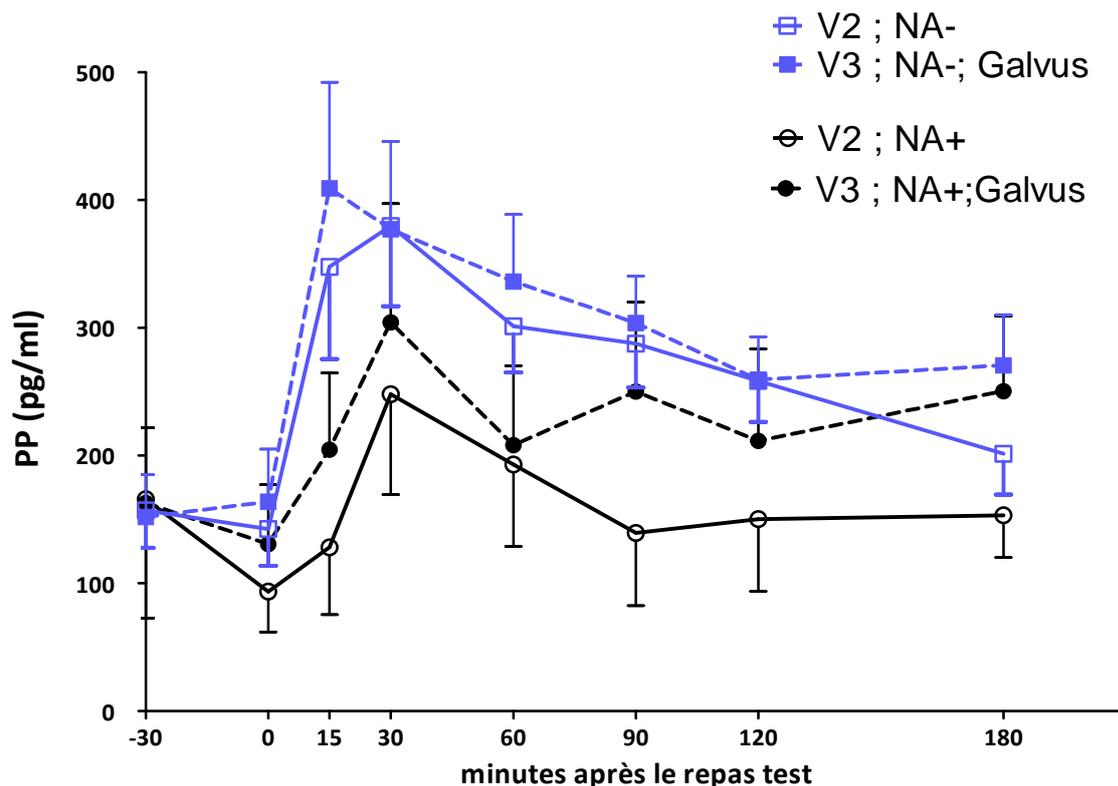


Figure 23 : Cinétiques de la concentration de PP après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=6 ; NA- n=11.

7. Glycémie

L'analyse a porté sur 11 patients NA- et 7 patients NA+.

Les aires sous la courbe de la concentration de glycémie sont représentées dans le Tableau 8.

	V2 (sans Galvus)	V3 (avec Galvus)
NA -	167 ± 51	157 ± 42
NA +	154 ± 54	131 ± 65

Tableau 8 : aires sous la courbe de la glycémie. ± déviation standard

L'évolution des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 n'est pas significativement différente entre les deux groupes.

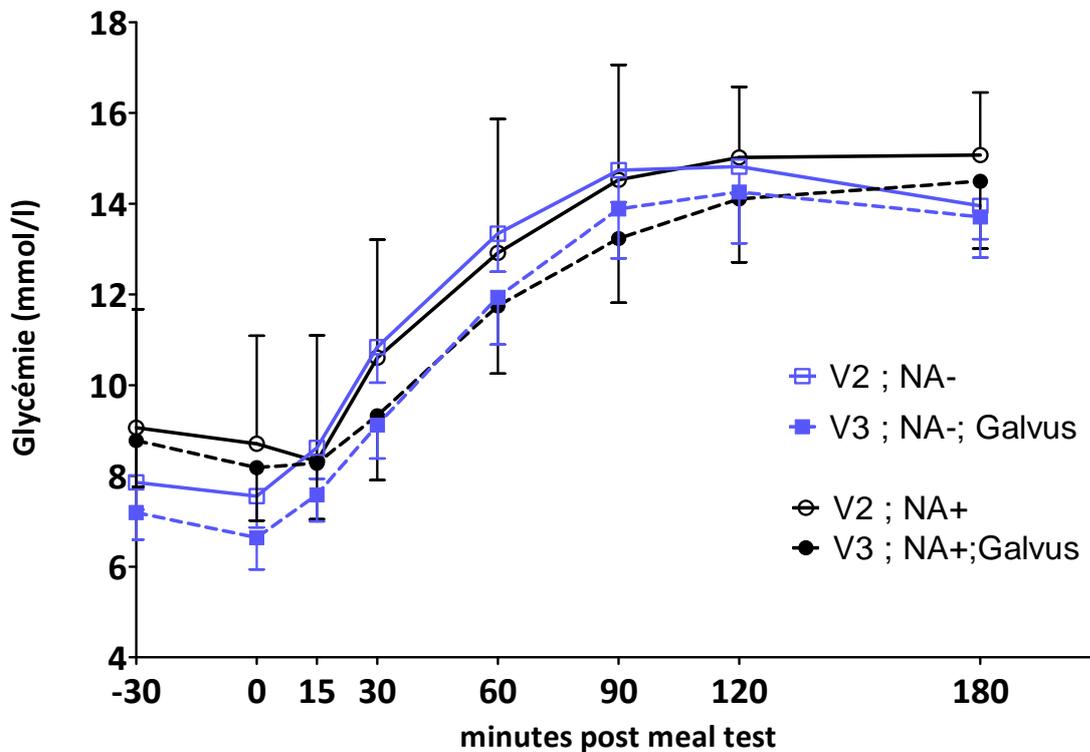


Figure 24 : Cinétiques de glycémie après la prise d'un repas sans (V2) ou après la prise de 50mg de vildagliptine (V3) chez des patients atteints (NA+) ou non (NA-) d'une neuropathie autonome diabétique. NA + n=7 ; NA- n=11.

Discussion

Les incrétines, avec pour chef de file le GLP-1, exercent une action insulino-tropique et glucagonostatique post prandiale gluco-dépendante [34]. Les mécanismes d'action du GLP-1 sont multiples. Une des voies récemment mise en évidence chez l'animal est l'axe intestin-cerveau-périphérie impliquant un cheminement de l'information de l'intestin au cerveau via le nerf vague [26, 27]. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont été développés pour le traitement du diabète de type 2 afin d'augmenter la concentration de GLP-1 actif. Ces thérapeutiques permettent d'augmenter l'insulinosécrétion et de diminuer la glucagonémie post prandiale. Cependant, certains patients ne sont pas répondeurs à cette classe d'antidiabétique oral.

La présence d'une neuropathie autonome diabétique pourrait rompre le bon fonctionnement de l'axe intestin-cerveau-périphérie et ainsi perturber l'action des incrétines. Cela pourrait expliquer l'inefficacité des inhibiteurs chez certains patients. Notre étude s'intéresse, pour la première fois, à l'impact de la neuropathie autonome diabétique sur l'action des incrétines et des inhibiteurs de la DPP-4. Pour l'évaluer, nous avons choisi de stimuler la sécrétion des incrétines par la prise d'un repas test chez des patients diabétiques de type 1 avec ou sans neuropathie autonome. La première cinétique sera réalisée sans prise d'inhibiteur alors que la deuxième cinétique sera précédée par la prise de vildagliptine 30 minutes avant le repas test.

Comme critère principal de jugement, nous avons comparé l'influence de la prise d'un inhibiteur de la DPP4 sur l'évolution des concentrations plasmatiques de glucagon après la prise d'un repas test (glucagon T120 min- glucagon basal) dans deux groupes de patients DT1 porteur ou non d'une NA. Pour ce critère, que les patients soient porteurs ou non d'une neuropathie autonome, le glucagon à 120 min n'est pas significativement freiné sous inhibiteur de la DPP-4. Les deux groupes n'évoluent pas différemment. La non significativité du critère primaire peut s'expliquer par la variabilité des résultats et par un effectif insuffisant.

Nos résultats mettent en évidence un pic sérique de glucagon trente minutes après la prise du repas test, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [45]. Dans ces conditions, le choix du temps 120 minutes ne semble pas être le plus approprié. C'est pourquoi, nous avons réalisé une analyse post HOC de la différence entre les concentrations plasmatiques de glucagon avant et 30 minutes après la prise du repas test, en l'absence (V2) et lors de la prise (V3) d'un inhibiteur de la DPP-IV. La variation de concentration de glucagon

alors obtenue entre V2 et V3 a été comparée entre le groupe NA+ et le groupe NA-. Encore une fois, aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes.

On peut supposer que ces résultats non significatifs sont, pour partie, liés à l'effectif final trop faible. En effet, l'objectif d'inclusion initial était de douze patients par groupe. Or, nous n'avons recruté que six sujets dans le groupe NA+ car peu de patients correspondent aux critères définis. Et, bien que l'étude de la base de données des patients du service permettait d'être confiant pour atteindre l'objectif d'inclusion, il s'est avéré que, dans l'intervalle, certains patients ont développé des complications contre-indiquant leur inclusion dans l'étude. De plus, bien qu'il n'y ait pas d'association fortuite entre la NAC et l'insuffisance rénale ou la gastroparésie, a posteriori il semble logique d'observer l'association de ces complications. De fait, de part ce faible effectif final, la puissance statistique est insuffisante pour atteindre nos objectifs.

En revanche, l'analyse des critères secondaires est plus informative. Nous avons comparé l'évolution des cinétiques du glucagon, du GLP-1, du GIP, de la glycémie et du polypeptide pancréatique par l'analyse des aires sous la courbe entre la V2 et la V3 pour chaque groupe.

En 2010, Knop a mis en évidence dans le DT1 une hyperglucagonémie post HGPO [57]. Les résultats suggéraient l'implication d'un défaut d'action des incrétines. Dans notre étude, on observe également un défaut de suppression du glucagon post prandial. La glucagonémie est significativement plus élevée dans le groupe NA+ que dans le groupe NA-. Il s'y associe une concentration de GLP-1 actif et de GIP total plus faible dans le groupe NA+ mais de façon non significative. La concentration de GLP-1 totale est similaire dans les deux groupes.

La première hypothèse, pour expliquer l'hyperglucagonémie observée en cas de NA, est un défaut de sécrétion des incrétines. En effet, la concentration de GLP-1 actif est plus faible dans le groupe NA+. Le GIP ne peut pas être mis en cause car il n'exerce pas d'effet glucagonostatique chez l'Homme [33]. La diminution du GLP-1 actif pourrait être secondaire à une augmentation de l'activité de la DPP-4. A ce jour, aucune étude n'a rapporté une telle augmentation dans le DT1. Nous n'avons pas mesuré l'activité de cette enzyme dans notre étude.

L'autre hypothèse serait une diminution de l'action du GLP-1 par l'altération de l'axe intestin-cerveau-périphérie secondaire à la NA. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé un repas test après la prise d'un inhibiteur de la DPP-4. En effet, cette classe thérapeutique permet d'augmenter la concentration de GLP-1 actif et ainsi de diminuer la glucagonémie post prandiale [174]. Dans notre travail, après la prise d'un inhibiteur de la DPP-4, la concentration de GLP-1 actif augmente significativement dans les deux groupes. Dans le groupe NA-, les inhibiteurs permettent de diminuer la glucagonémie post prandiale par rapport à la cinétique témoin. Par contre, dans le groupe NA+, malgré l'augmentation du GLP-1 actif, le glucagon n'est pas diminué après la prise de l'inhibiteur. Ces résultats suggèrent que la présence d'une NA diabétique altère l'effet glucagonostatique du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4. L'absence d'efficacité de cette classe thérapeutique, chez certains patients DT2, pourrait s'expliquer par la présence d'une NA. Nos résultats viennent renforcer l'hypothèse d'une action des incrétines via un axe intestin-cerveau-périphérie impliquant le nerf vague chez l'Homme.

Sous inhibiteur de la DPP-4, le GLP-1 total et le GIP total diminuent. Deux études ont déjà rapporté ce phénomène. L'hypothèse est celle d'un rétrocontrôle négatif de la forme active sur la sécrétion des cellules L et K intestinales [141, 142].

Chez les patients diabétiques, la présence d'une neuropathie autonome est souvent mise en évidence par son versant cardiovasculaire via le test standardisé d'Ewing [170]. Cependant, une atteinte autonome touchant le nerf vague peut également être démontrée par une altération de la sécrétion de PP après un repas test [139]. Notre étude confirme cette observation. Les patients atteints d'une NA ont une sécrétion, post repas test, plus basse que les patients indemnes, ce résultat étant proche du seuil de significativité. Notre étude prouve que notre mode de sélection, via la présence d'une NAC, est adéquat. La corrélation entre l'atteinte des fibres cardiaques et digestives n'ayant jamais été prouvée, l'exploration de la sécrétion du PP se présente comme le test de choix pour l'exploration des fibres autonomes impliquées dans la communication entre le système digestif et le pancréas endocrine.

Le profil glycémique après la prise du repas test ne varie pas quel que soit le groupe d'intervention (NA+ ou NA-) et quelle que soit la visite (V2 ou V3). Il a été prouvé que la prise unique d'un inhibiteur de la DPP-4 n'affecte pas la glycémie après un repas test [92]. De plus, la présence d'une neuropathie autonome n'est pas corrélée à une perturbation de l'équilibre et du profil glycémique sauf en cas de gastroparésie [167]. Dans notre étude, la

gastroparésie était un critère de non inclusion. A ce titre, nous avons exclu des analyses un patient pour lequel cette pathologie a été mise en évidence après l'inclusion. L'augmentation de la glycémie s'observe dès la quinzième minutes ce qui prouve une vitesse d'absorption normale du repas test.

Dans notre travail, les concentrations de glucagon observées sont plus basses que celles publiées dans la littérature [175]. Il en est de même pour le GLP-1 total et actif ainsi que pour le GIP total [44, 45, 89]. La technique de dosage choisie, pour notre étude, a été utilisée dans de nombreuses publications [45, 176]. Dans un travail de Holst, les concentrations de GLP-1 actif sont basses et souvent proches du seuil de détection, comme elles le sont dans notre étude [45]. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer ces faibles concentrations : une mauvaise inhibition de la DPP4 ainsi qu'une possible dégradation des échantillons congelés.

Afin de limiter la dégradation du GLP-1 dans la circulation sanguine, il convient d'ajouter un inhibiteur de la DPP-4 dans le tube de prélèvement. L'inhibiteur de référence est la Diprotine-A qui permet de prévenir la dégradation du GLP-1 au niveau N-terminal dans le plasma. Pour notre étude, nous avons utilisé de la sitagliptine qui est un inhibiteur de la DPP-4 employé comme traitement du DT2. La liaison de cet inhibiteur à la DPP-4 est réversible. On peut donc se poser la question de la qualité de l'inhibition de la sitagliptine dans les échantillons prélevés. Bien que les tubes aient été congelés immédiatement après la centrifugation à 4°, le GLP-1 a pu être dégradé lors de cette phase et lors de la décongélation ultérieure pour la réalisation du dosage.

La sitagliptine avait déjà été utilisé comme inhibiteur dans un travail explorant la réponse à un repas test de patients porteurs d'un bypass gastrique (résultats non publiés). Chez ces patients, on sait que la sécrétion de GLP-1 est très importante. De ce fait, une inhibition incomplète de la DPP4 par la sitagliptine dans le tube de prélèvement n'avait pas de répercussions majeures sur les résultats pour ces patients.

La durée de conservation des échantillons pourrait également être incriminée. En effet, le dosage du GLP-1 actif a été réalisé jusqu'à deux ans après les premières explorations. Bien qu'aucune publication n'ait évalué la stabilité des échantillons à -80°C, cette analyse différée pourrait expliquer la faible proportion de GLP-1 actif observée. Cependant, en dépit de valeurs absolues basses, les cinétiques des hormones que nous observons restent cohérentes avec les données publiées.

Conclusion et Perspectives

La découverte de l'effet insulinosécréteur et glucagonostatique du GLP-1 fut une grande avancée dans la compréhension du métabolisme glucidique. Depuis la découverte et la commercialisation du premier agoniste du récepteur au GLP-1, les thérapeutiques basées sur les incrétines ont connu un véritable essor. Les analogues du GLP-1 et surtout les inhibiteurs de la DPP-4 sont largement utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Or, actuellement, les médicaments antidiabétiques font l'objet d'une surveillance attentive de la part des autorités sanitaires afin d'évaluer leur efficacité et leur tolérance. Bien que nous disposions de beaucoup de données sur la physiologie des incrétines chez l'animal, nos connaissances sur les mécanismes de régulation chez l'Homme sont plus parcellaires.

Nos résultats apportent, pour la première fois, des arguments pour prouver que l'effet des inhibiteurs de la DPP4 est médié par le système nerveux autonome chez l'Homme. Cela confirme l'hypothèse, mise en évidence chez l'animal, de l'action du GLP-1 via un axe intestin-cerveau-périphérie empruntant le nerf vague. La présence d'un système nerveux autonome indemne est indispensable pour l'expression des effets des inhibiteurs de la DPP4 puisque l'effet glucagonostatique de ceux-ci n'est observable qu'en l'absence de neuropathie autonome diabétique. L'absence d'efficacité chez certains patients diabétiques de type 2 pourrait donc être secondaire à la présence d'une neuropathie autonome.

Nous pouvons conclure de notre étude que le dépistage de la neuropathie autonome, avant l'instauration d'un inhibiteur de la DPP4, pourrait permettre d'identifier les patients susceptibles d'être répondeurs à cette classe d'antidiabétique oral. Cela limiterait les prescriptions inutiles de molécules au coût relativement important. Cela éviterait également les périodes de déséquilibre, stressantes pour les patients, que l'on peut observer en cas d'inefficacité du traitement.

Afin de confirmer nos résultats, une étude similaire pourrait être réalisée chez des patients diabétiques de type 2. Le dépistage de la neuropathie autonome cardiovasculaire est cependant moins développé dans cette pathologie que dans le diabète de type 1. La population de patient étant plus importante, il est impossible de tous les dépister. De plus, l'évaluation de la neuropathie autonome cardiovasculaire peut être prise à défaut du fait de la polymédication, notamment anti hypertensive, présente chez un grand nombre de patients diabétiques de type

2. En effet, ces traitements perturbent la mesure de la variabilité tensionnelle et du rythme cardiaque.

Dans notre étude, les patients porteurs d'une neuropathie autonome cardiovasculaire ont aussi une perturbation de la sécrétion de PP post repas test. La sécrétion de PP n'étant pas perturbée de façon conséquente par la prise de traitement à visée cardiovasculaire, l'analyse de ce paramètre est plus appropriée pour dépister la neuropathie autonome chez les patients diabétiques de type 2. Une étude pourrait donc être menée pour valider la mesure du PP comme indicateur de neuropathie autonome dans le DT2.

En conclusion, notre étude apporte des éléments complémentaires pour la compréhension de la physiologie des incrétines chez l'Homme. Ces résultats sont en faveur du rôle de l'axe intestin-cerveau-périphérie dans l'expression de l'action des incrétines dont le système nerveux autonome serait le médiateur principal. Elle permet, également, d'accroître notre compréhension du fonctionnement des inhibiteurs de la DPP4 et apporte des éléments permettant d'orienter la prescription de cette classe thérapeutique aux patients susceptibles d'être les plus répondeurs.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine/Rangueil

D. ROUGE

Université de Toulouse
FACULTÉ DE MÉDECINE
CALLE TOULOUSE P. 10002 TEL. 561122
STOUFFÉ
Tel. 561122
w le 11/09/2013
Pelk de Jay

1. Starling, E., *The Cronian Lectures on the chemical correlation of the functions of the body*. Lancet 1905. **2**: p. 339–41, 423–5, 501–3, 579–83.
2. La Barre, J., *Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine*. Bull. Acad. R. Med. Belg, 1932. **12**: p. 620–634.
3. Unger, R.H., et al., *Glucagon antibodies and an immunoassay for glucagon*. J Clin Invest, 1961. **40**: p. 1280-9.
4. Perley, M.J. and D.M. Kipnis, *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. J Clin Invest, 1967. **46**(12): p. 1954-62.
5. McIntyre, N., C.D. Holdsworth, and D.S. Turner, *New Interpretation of Oral Glucose Tolerance*. Lancet, 1964. **2**(7349): p. 20-1.
6. Holst, J.J., *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev, 2007. **87**(4): p. 1409-39.
7. Orskov, C., et al., *Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans*. Diabetes, 1994. **43**(4): p. 535-9.
8. Fehmann, H.C., R. Goke, and B. Goke, *Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide*. Endocr Rev, 1995. **16**(3): p. 390-410.
9. Rocca, A.S. and P.L. Brubaker, *Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion*. Endocrinology, 1999. **140**(4): p. 1687-94.
10. Mortensen, K., et al., *GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine*. Regul Pept, 2003. **114**(2-3): p. 189-96.
11. Hansen, L. and J.J. Holst, *The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodeno--ileal loop?* Regul Pept, 2002. **110**(1): p. 39-45.
12. Miholic, J., et al., *Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy*. Dig Dis Sci, 1991. **36**(10): p. 1361-70.
13. Lindgren, O., et al., *Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(8): p. 2887-92.
14. MacDonald, P.E., et al., *The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion*. Diabetes, 2002. **51 Suppl 3**: p. S434-42.
15. Drucker, D.J., *Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1335-43.
16. Baggio, L.L. and D.J. Drucker, *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology, 2007. **132**(6): p. 2131-57.
17. Dirksen, C., et al., *Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass*. Neurogastroenterol Motil, 2013. **25**(4): p. 346-e255.
18. Gault, V.A., et al., *Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin*. Diabetologia, 2003. **46**(2): p. 222-30.
19. Qualmann, C., et al., *Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose)*. Scand J Gastroenterol, 1995. **30**(9): p. 892-6.
20. Nauck, M.A., et al., *Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **63**(2): p. 492-8.
21. Holst, J.J., T. Vilsboll, and C.F. Deacon, *The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus*. Mol Cell Endocrinol, 2009. **297**(1-2): p. 127-36.
22. Adachi, A., *Electrophysiological study of hepatic vagal projection to the medulla*. Neurosci Lett, 1981. **24**(1): p. 19-23.
23. Vahl, T.P., et al., *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats*. Endocrinology, 2007. **148**(10): p. 4965-73.

24. Washington, M.C., et al., *Exenatide reduces food intake and activates the enteric nervous system of the gastrointestinal tract and the dorsal vagal complex of the hindbrain in the rat by a GLP-1 receptor*. Brain Res, 2010. **1344**: p. 124-33.
25. Burcelin, R., et al., *Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor*. Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1720-8.
26. Nakabayashi, H., et al., *Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1*. Am J Physiol, 1996. **271**(5 Pt 1): p. E808-13.
27. Knauf, C., et al., *Role of central nervous system glucagon-like Peptide-1 receptors in enteric glucose sensing*. Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2603-12.
28. Jin, S.L., et al., *Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain: an immunocytochemical study*. J Comp Neurol, 1988. **271**(4): p. 519-32.
29. Knauf, C., et al., *Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3554-63.
30. Tang-Christensen, M., et al., *Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats*. Am J Physiol, 1996. **271**(4 Pt 2): p. R848-56.
31. Turton, M.D., et al., *A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding*. Nature, 1996. **379**(6560): p. 69-72.
32. Burcelin, R., M. Serino, and C. Cabou, *A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism*. Curr Opin Pharmacol, 2009. **9**(6): p. 744-52.
33. Kreymann, B., et al., *Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man*. Lancet, 1987. **2**(8571): p. 1300-4.
34. Nauck, M.A., et al., *Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1239-46.
35. Salehi, M., T.P. Vahl, and D.A. D'Alessio, *Regulation of islet hormone release and gastric emptying by endogenous glucagon-like peptide 1 after glucose ingestion*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4909-16.
36. Creutzfeldt, W.O., et al., *Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I(7-36) amide in type I diabetic patients*. Diabetes Care, 1996. **19**(6): p. 580-6.
37. De Heer J, H.M., Holst JJ, *GLP-1, but not GIP, inhibits glucagon secretion via somatostatin in the perfused rat pancreas*. Diabetologia 2005. **48** (Suppl 1): p. A64.
38. Naslund, E., et al., *Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(3): p. 304-11.
39. Verdich, C., et al., *A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4382-9.
40. Ahren, B., *Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives*. Diabetes Metab, 2013.
41. Bagger, J.I., et al., *Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(3): p. 737-45.
42. Toft-Nielsen, M.B., et al., *Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3717-23.
43. Nauck, M.A., et al., *Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes*. Regul Pept, 2004. **122**(3): p. 209-17.
44. Vilsboll, T., et al., *Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2706-13.
45. Vilsboll, T., et al., *Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients*. Diabetes, 2001. **50**(3): p. 609-13.

46. Vollmer, K., et al., *Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance*. *Diabetes*, 2008. **57**(3): p. 678-87.
47. Holst, J.J., et al., *Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2011. **34 Suppl 2**: p. S251-7.
48. Hansen, K.B., et al., *Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(4): p. 1363-70.
49. Nauck, M.A., et al., *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus*. *J Clin Invest*, 1993. **91**(1): p. 301-7.
50. Kjemis, L.L., et al., *The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects*. *Diabetes*, 2003. **52**(2): p. 380-6.
51. Fritsche, A., et al., *Characterisation of beta-cell dysfunction of impaired glucose tolerance: evidence for impairment of incretin-induced insulin secretion*. *Diabetologia*, 2000. **43**(7): p. 852-8.
52. Hojberg, P.V., et al., *Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2009. **52**(2): p. 199-207.
53. Knop, F.K., et al., *The insulinotropic effect of GIP is impaired in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes mellitus as compared to patients with chronic pancreatitis and normal glucose tolerance*. *Regul Pept*, 2007. **144**(1-3): p. 123-30.
54. Calanna, S., et al., *Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies*. *Diabetologia*, 2013. **56**(5): p. 965-72.
55. Vilsboll, T., et al., *Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(1): p. 220-4.
56. Vilsboll, T., et al., *The elimination rates of intact GIP as well as its primary metabolite, GIP 3-42, are similar in type 2 diabetic patients and healthy subjects*. *Regul Pept*, 2006. **137**(3): p. 168-72.
57. Hare, K.J., et al., *Inappropriate glucagon response after oral compared with isoglycemic intravenous glucose administration in patients with type 1 diabetes*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010. **298**(4): p. E832-7.
58. Burcelin, R, C.C., Magnan C, Gourdy.P, *GLP-1 Biology, Signaling, Mechanism, Physiology and clinical Studies*. *Metabolic syndrome underlying mechanisms and drug therapies*, ed. M. Wang 2011, Hoboken, N.J. :: John Wiley & Sons.
59. Cooperberg, B.A. and P.E. Cryer, *Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans*. *Diabetes*, 2010. **59**(11): p. 2936-40.
60. Philippe, J., C. Morel, and M. Cordier-Bussat, *Islet-specific proteins interact with the insulin-response element of the glucagon gene*. *J Biol Chem*, 1995. **270**(7): p. 3039-45.
61. Andrews, S.S., S.A. Lopez, and W.G. Blackard, *Effect of lipids on glucagon secretion in man*. *Metabolism*, 1975. **24**(1): p. 35-44.
62. Olofsson, C.S., et al., *Palmitate stimulation of glucagon secretion in mouse pancreatic alpha-cells results from activation of L-type calcium channels and elevation of cytoplasmic calcium*. *Diabetes*, 2004. **53**(11): p. 2836-43.
63. Cryer, P.E., *Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes*. *Endocrinology*, 2012. **153**(3): p. 1039-48.
64. Marliss, E.B., et al., *Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog*. *J Clin Invest*, 1973. **52**(5): p. 1246-59.
65. Ahren, B., R.C. Veith, and G.J. Taborsky, Jr., *Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 1). Effects on basal release of insulin and glucagon*. *Endocrinology*, 1987. **121**(1): p. 323-31.

66. Ahren, B. and G.J. Taborsky, Jr., *The mechanism of vagal nerve stimulation of glucagon and insulin secretion in the dog*. *Endocrinology*, 1986. **118**(4): p. 1551-7.
67. Holst, J.J., et al., *Regulation of glucagon secretion by incretins*. *Diabetes Obes Metab*, 2011. **13 Suppl 1**: p. 89-94.
68. Dobbins, R.L., et al., *Rates of glucagon activation and deactivation of hepatic glucose production in conscious dogs*. *Metabolism*, 1998. **47**(2): p. 135-42.
69. Havel, P.J. and B. Ahren, *Activation of autonomic nerves and the adrenal medulla contributes to increased glucagon secretion during moderate insulin-induced hypoglycemia in women*. *Diabetes*, 1997. **46**(5): p. 801-7.
70. Gerich, J.E., et al., *Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect*. *Science*, 1973. **182**(4108): p. 171-3.
71. Banarar, S., V.P. McGregor, and P.E. Cryer, *Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response*. *Diabetes*, 2002. **51**(4): p. 958-65.
72. Havel, P.J., T.O. Mundinger, and G.J. Taborsky, Jr., *Pancreatic sympathetic nerves contribute to increased glucagon secretion during severe hypoglycemia in dogs*. *Am J Physiol*, 1996. **270**(1 Pt 1): p. E20-6.
73. Taborsky, G.J., Jr. and T.O. Mundinger, *Minireview: The role of the autonomic nervous system in mediating the glucagon response to hypoglycemia*. *Endocrinology*, 2012. **153**(3): p. 1055-62.
74. Unger, R.H. and L. Orci, *The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus*. *Lancet*, 1975. **1**(7897): p. 14-6.
75. Quesada, I., et al., *Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes*. *J Endocrinol*, 2008. **199**(1): p. 5-19.
76. Reaven, G.M., et al., *Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. **64**(1): p. 106-10.
77. Porksen, S., et al., *Meal-stimulated glucagon release is associated with postprandial blood glucose level and does not interfere with glycemic control in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(8): p. 2910-6.
78. Dinneen, S.F., *Mechanism of postprandial hyperglycaemia in diabetes mellitus*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995. **7**(8): p. 724-9.
79. Shah, P., et al., *Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(11): p. 4053-9.
80. Larsson, H., G. Berglund, and B. Ahren, *Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose tolerance versus intima-media thickness in nondiabetic postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(10): p. 4791-7.
81. Meier, J.J., et al., *Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia*. *Diabetologia*, 2003. **46**(6): p. 798-801.
82. Bolli, G., et al., *Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion*. *Diabetes*, 1983. **32**(2): p. 134-41.
83. Cryer, P.E. and J.E. Gerich, *Relevance of glucose counterregulatory systems to patients with diabetes: critical roles of glucagon and epinephrine*. *Diabetes Care*, 1983. **6**(1): p. 95-9.
84. Heller, S.R. and P.E. Cryer, *Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans*. *Diabetes*, 1991. **40**(2): p. 223-6.
85. Dagogo-Jack, S.E., S. Craft, and P.E. Cryer, *Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia*. *J Clin Invest*, 1993. **91**(3): p. 819-28.

86. PE, C., *Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence and prevention*. American Diabetes Association, Alexandria, 2009 p. 45–95.
87. Herman, G.A., et al., *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4612-9.
88. Ahren, B., et al., *Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(5): p. 2078-84.
89. Farngren, J., et al., *Vildagliptin Reduces Glucagon during Hyperglycemia and Sustains Glucagon Counterregulation during Hypoglycemia in Type 1 Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. 3799-806.
90. Foley, J.E., et al., *Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes*. Horm Metab Res, 2008. **40**(10): p. 727-30.
91. Ahren, B., et al., *Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(4): p. 1236-43.
92. He, Y.L., et al., *Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT*. J Clin Pharmacol, 2007. **47**(5): p. 633-41.
93. Ekblad, E. and F. Sundler, *Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY*. Peptides, 2002. **23**(2): p. 251-61.
94. Schwartz, T.W., *Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control*. Gastroenterology, 1983. **85**(6): p. 1411-25.
95. Swierczek, J.S., et al., *Pancreatic polypeptide and vagal stimulation of gastric and pancreatic secretion in dogs*. Hepatogastroenterology, 1981. **28**(4): p. 206-9.
96. Vozarova de Courten, B., et al., *Parasympathetic blockade attenuates augmented pancreatic polypeptide but not insulin secretion in Pima Indians*. Diabetes, 2004. **53**(3): p. 663-71.
97. Berger, D., et al., *Effect of age on fasting plasma levels of pancreatic hormones in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(6): p. 1183-9.
98. Konturek, S.J., et al., *Gastric secretory and plasma hormonal responses to sham-feeding of varying duration in patients with duodenal ulcer*. Gut, 1981. **22**(12): p. 1003-10.
99. Linnestad, P. and E. Schrumph, *Pancreatic polypeptide release stimulated by food, secretin and cholecystokinin in chronic pancreatitis*. Scand J Gastroenterol, 1983. **18**(3): p. 385-9.
100. Gingerich, R.L., et al., *Effect of endurance exercise training on plasma pancreatic polypeptide concentration during exercise*. Metabolism, 1979. **28**(12): p. 1179-82.
101. Ahren, B., R.L. Gingerich, and P.J. Havel, *Effects of cholecystokinin and glucagon-like peptide 1 on the secretion of pancreatic polypeptide in mice*. Regul Pept, 1995. **59**(3): p. 297-302.
102. Track, N.S., R.S. McLeod, and A.V. Mee, *Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations*. Can J Physiol Pharmacol, 1980. **58**(12): p. 1484-9.
103. Taylor, I.L., et al., *Effect of atropine and vagotomy on pancreatic polypeptide response to a meal in dogs*. Am J Physiol, 1978. **235**(4): p. E443-7.
104. Kojima, S., et al., *A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation*. Peptides, 2007. **28**(2): p. 459-63.
105. Ueno, N., et al., *Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice*. Gastroenterology, 1999. **117**(6): p. 1427-32.
106. Asakawa, A., et al., *Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance*. Gastroenterology, 2003. **124**(5): p. 1325-36.
107. Asakawa, A., et al., *Peptide YY3-36 and pancreatic polypeptide suppress food intake*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(9): p. 1501-2.
108. Wortley, K.E., et al., *Peptide YY regulates bone turnover in rodents*. Gastroenterology, 2007. **133**(5): p. 1534-43.
109. Liu, Y.L., et al., *The effects of pancreatic polypeptide on locomotor activity and food intake in mice*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(11): p. 1712-5.

110. Neary, N.M., et al., *No evidence of an additive inhibitory feeding effect following PP and PYY 3-36 administration*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(9): p. 1438-40.
111. Malaisse-Lagae, F., et al., *Pancreatic polypeptide: a possible role in the regulation of food intake in the mouse. Hypothesis*. *Experientia*, 1977. **33**(7): p. 915-7.
112. Schmidt, P.T., et al., *A role for pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(9): p. 5241-6.
113. Holzer, P., F. Reichmann, and A. Farzi, *Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis*. *Neuropeptides*, 2012. **46**(6): p. 261-74.
114. Stanley, S., K. Wynne, and S. Bloom, *Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004. **286**(5): p. G693-7.
115. Parker, R.M. and H. Herzog, *Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain*. *Eur J Neurosci*, 1999. **11**(4): p. 1431-48.
116. Larhammar, D., *Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide*. *Regul Pept*, 1996. **65**(3): p. 165-74.
117. Moran, T.H., *Pancreatic polypeptide: more than just another gut hormone?* *Gastroenterology*, 2003. **124**(5): p. 1542-4.
118. Cummings, D.E., et al., *Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome*. *Nat Med*, 2002. **8**(7): p. 643-4.
119. V.A. Holm, S.J.S., & P.L. Pipes, *The Prader-Willi syndrome : The diagnosis of Prader-Willi syndrome*. University Park Pres, 1981: p. 27-44.
120. Zipf, W.B., et al., *Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981. **52**(6): p. 1264-6.
121. Glaser, B., et al., *Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance*. *Horm Metab Res*, 1988. **20**(5): p. 288-92.
122. Lassmann, V., et al., *Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity*. *Diabetes*, 1980. **29**(6): p. 428-30.
123. Lassmann, V., et al., *Impaired pancreatic polypeptide response to insulin hypoglycemia in obese subjects*. *Horm Metab Res*, 1985. **17**(12): p. 663-6.
124. Marco, J., et al., *Reduced pancreatic polypeptide secretion in obese subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980. **50**(4): p. 744-7.
125. Jorde, R. and P.G. Burhol, *Fasting and postprandial plasma pancreatic polypeptide (PP) levels in obesity*. *Int J Obes*, 1984. **8**(5): p. 393-7.
126. Uhe, A.M., et al., *Potential regulators of feeding behavior in anorexia nervosa*. *Am J Clin Nutr*, 1992. **55**(1): p. 28-32.
127. Batterham, R.L., et al., *Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(8): p. 3989-92.
128. Jesudason, D.R., et al., *Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man*. *Br J Nutr*, 2007. **97**(3): p. 426-9.
129. Weyer, C., et al., *Exaggerated pancreatic polypeptide secretion in Pima Indians: can an increased parasympathetic drive to the pancreas contribute to hyperinsulinemia, obesity, and diabetes in humans?* *Metabolism*, 2001. **50**(2): p. 223-30.
130. Gingerich, R.L., et al., *Pancreatic polypeptide in Pima Indians: the influence of obesity and diabetes*. *Metabolism*, 1985. **34**(1): p. 25-9.
131. Meguro, T., et al., *Gallbladder emptying and cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a liquid meal in patients with diabetes mellitus*. *J Gastroenterol*, 1997. **32**(5): p. 628-34.
132. Berger, D., J.C. Floyd, Jr., and S.B. Pek, *The effect of treatment of type 2 (insulin independent) diabetes mellitus on plasma concentrations of pancreatic polypeptide and glucagon*. *Diabetologia*, 1981. **21**(2): p. 120-5.

133. Kahleova, H., et al., *Improvement in beta-cell function after diet-induced weight loss is associated with decrease in pancreatic polypeptide in subjects with type 2 diabetes*. J Diabetes Complications, 2012. **26**(5): p. 442-9.
134. Marco, J., et al., *Human pancreatic polypeptide secretion in conditions of exogenous and endogenous hyperglycaemia*. Diabetologia, 1980. **19**(5): p. 418-22.
135. Lugari, R., et al., *Diabetic autonomic neuropathy and impaired human pancreatic polypeptide secretion in response to food*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(2): p. 279-82.
136. Levitt, N.S., et al., *Impaired pancreatic polypeptide responses to insulin-induced hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy*. J Clin Endocrinol Metab, 1980. **50**(3): p. 445-9.
137. Inui, A., et al., *Pancreatic polypeptide response to food and autonomic neuropathy in diabetics*. Diabetes Care, 1996. **19**(7): p. 778-9.
138. Krarup, T., et al., *Impaired response of pancreatic polypeptide to hypoglycaemia: an early sign of autonomic neuropathy in diabetics*. Br Med J, 1979. **2**(6204): p. 1544-6.
139. Loba, J.M., et al., *Pancreatic polypeptide secretion in diabetic patients with delayed gastric emptying and autonomic neuropathy*. J Diabetes Complications, 1997. **11**(6): p. 328-33.
140. Glasbrenner, B., et al., *Cephalic phase of pancreatic polypeptide release: a valid test of autonomic neuropathy in diabetics?* Diabetes Res Clin Pract, 1995. **30**(2): p. 117-23.
141. Zambrowicz, B., et al., *Effects of LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, plus sitagliptin on postprandial active GLP-1 and glycemic control in type 2 diabetes*. Clin Ther, 2013. **35**(3): p. 273-285 e7.
142. El-Ouaghli, A., et al., *The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4165-71.
143. Azuma, K., et al., *Measurements of islet function and glucose metabolism with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 459-64.
144. Tian, L., et al., *Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor*. Endocrinology, 2010. **151**(7): p. 3049-60.
145. Couri, C.E., et al., *C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus*. JAMA, 2009. **301**(15): p. 1573-9.
146. Kutoh, E., *Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series*. J Med Case Rep, 2011. **5**: p. 117.
147. Amori, R.E., J. Lau, and A.G. Pittas, *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2007. **298**(2): p. 194-206.
148. Nauck, M.A., *Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications*. Am J Med, 2011. **124**(1 Suppl): p. S3-18.
149. Nikolaidis, L.A., et al., *Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion*. Circulation, 2004. **109**(8): p. 962-5.
150. Ghofaili, K.A., et al., *Effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes*. Transplantation, 2007. **83**(1): p. 24-8.
151. Kielgast, U., et al., *Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function*. Diabetes Care, 2011. **34**(7): p. 1463-8.
152. Varanasi, A., et al., *Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes*. Eur J Endocrinol, 2011. **165**(1): p. 77-84.
153. Berthoud, H.R., *Anatomy and function of sensory hepatic nerves*. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2004. **280**(1): p. 827-35.

154. Magni, F. and C. Carobi, *The afferent and preganglionic parasympathetic innervation of the rat liver, demonstrated by the retrograde transport of horseradish peroxidase*. J Auton Nerv Syst, 1983. **8**(3): p. 237-60.
155. Niiijima, A., *Neural control of blood glucose level*. Jpn J Physiol, 1986. **36**(5): p. 827-41.
156. Simon, E. and P. Mertens, *[Functional anatomy of the glossopharyngeal, vagus, accessory and hypoglossal cranial nerves]*. Neurochirurgie, 2009. **55**(2): p. 132-5.
157. Berthoud, H.R., E.A. Fox, and T.L. Powley, *Localization of vagal preganglionics that stimulate insulin and glucagon secretion*. Am J Physiol, 1990. **258**(1 Pt 2): p. R160-8.
158. Woods, S.C. and D. Porte, Jr., *Neural control of the endocrine pancreas*. Physiol Rev, 1974. **54**(3): p. 596-619.
159. Love, J.A. and K. Szebeni, *Morphology and histochemistry of the rabbit pancreatic innervation*. Pancreas, 1999. **18**(1): p. 53-64.
160. Van der Zee, E.A., et al., *Immunocytochemical localization of muscarinic acetylcholine receptors in the rat endocrine pancreas*. Cell Tissue Res, 1992. **269**(1): p. 99-106.
161. Voss, K.M., L. Herberg, and H.F. Kern, *Fine structural studies of the islets of langerhans in the Djungarian hamster (Phodopus sungorus)*. Cell Tissue Res, 1978. **191**(2): p. 333-42.
162. Golding, D.W. and D.V. Pow, *'Neurosecretion' by synaptic terminals and glandular discharge in the endocrine pancreas. Application of tannic acid to the teleost Xiphophorus helleri*. Neuroendocrinology, 1990. **51**(4): p. 369-75.
163. Gilon, P. and J.C. Henquin, *Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function*. Endocr Rev, 2001. **22**(5): p. 565-604.
164. Pfeifer, M.A., et al., *Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects*. Diabetes Care, 1984. **7**(5): p. 447-53.
165. Ziegler, D., et al., *The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group*. J Diabetes Complications, 1992. **6**(1): p. 49-57.
166. Kennedy, W.R., X. Navarro, and D.E. Sutherland, *Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program*. Neurology, 1995. **45**(4): p. 773-80.
167. Vinik, A.I., R. Freeman, and T. Erbas, *Diabetic autonomic neuropathy*. Semin Neurol, 2003. **23**(4): p. 365-72.
168. Ziegler, D., *Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment*. Diabetes Metab Rev, 1994. **10**(4): p. 339-83.
169. Pop-Busui, R., et al., *Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC)*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2886-93.
170. Ewing, D.J., et al., *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. Diabetes Care, 1985. **8**(5): p. 491-8.
171. Pavy-Le Traon, A., et al., *Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes*. Clin Auton Res, 2010. **20**(3): p. 153-60.
172. Oh, T.J., et al., *Clinical characteristics of the responders to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in korean subjects with type 2 diabetes*. J Korean Med Sci, 2013. **28**(6): p. 881-7.
173. Nomiya, T., et al., *Contributing factors related to efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **95**(2): p. e27-8.
174. Lovshin, J.A. and D.J. Drucker, *Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol, 2009. **5**(5): p. 262-9.
175. Kielgast, U., J.J. Holst, and S. Madsbad, *Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function*. Diabetes, 2011. **60**(5): p. 1599-607.
176. Deacon, C.F. and J.J. Holst, *Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(4): p. 425-32.

Impact de la neuropathie autonome diabétique sur l'effet glucagonostatique des inhibiteurs de la DPP-4

RESUME EN FRANÇAIS :

Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDDP4) sont largement prescrits dans le diabète de type 2 (DT2). Ils augmentent la concentration de GLP-1 actif pour stimuler l'insulinosécrétion et exercer un effet glucagonostatique glucodépendant.

Notre étude physiopathologique, monocentrique et comparative, évalue l'influence de la neuropathie autonome diabétique (NA) sur l'effet glucagonostatique des iDPP4 en réponse à un repas test.

Après la prise d'iDPP-4, en l'absence de NA, la glucagonémie post repas diminue comparée à la cinétique témoin. En présence de NA, le glucagon n'est pas diminué après la prise de l'iDDP4. Cependant, la concentration de GLP-1 actif est significativement augmentée après iDDP4 dans les deux groupes.

En conclusion, la NA altère l'effet glucagonostatique des iDPP-4. Leur inefficacité, chez certains patients, peut s'expliquer par la présence d'une NA. De plus, nos résultats renforcent l'hypothèse de l'action des incrétines via un axe intestin-cerveau-périphérie impliquant le nerf vague.

TITRE EN ANGLAIS: Impact of diabetic autonomic neuropathy on the glucagonostatic effect of DPP-4 inhibitors

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : diabète type 1, GLP-1, inhibiteurs de la DPP-4, neuropathie autonome, incrétines

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Pr Hélène HANAIRE