DUBEDAT Myriam et NGUYEN Cécile – L2 Option Traitement et Analyse des Données Biologiques

Diabète de type 2 – Découverte d'une molécule aux propriétés antidiabétiques exceptionnelles.

Introduction

Le diabète est une maladie endocrinienne chronique due à une concentration de glucose trop élevée, souvent appelée hyperglycémie. La prédisposition génétique et les facteurs environnementaux en favorisent son apparition.

En 2012, cette maladie a causée 1,5 millions de décès, contre 1 millions en 2000. Dans le monde en 2014, 387 millions de personnes avaient du diabète (soit 8,3% de la population).

Le diabète de type 2 représente plus de 90% des cas diabétiques contre ~10% pour le diabète de type 1, et se déclare en moyenne à partir de 45 ans. Grâce à de nombreux progrès médicaux, divers traitements médicamenteux ont vu le jour. Mais, le taux d'incidence de cas atteints de diabètes ne cesse d'augmenter ou du moins reste élevé. Le diabète de type 2 se manifeste par une perte de capacité à maintenir un taux de glucose constant via l'hormone insuline. Celle-ci ayant perdu son efficacité, n'est plus compétente pour faire entrer le glucose dans les cellules. Ainsi, même si les îlots de Langerhans continuent à sécréter de l'insuline (en quantité normale ou excessive) le glucose n'est plus pris en charge par cette hormone-ci, ce qui provoque une augmentation de la glycémie. Avec le temps, le pancréas s'épuise, ce qui entraîne une insulino-dépendance. Contrairement au diabète de type 1, le fait de n'injecter que de l'insuline ne permet pas de soigner le patient.

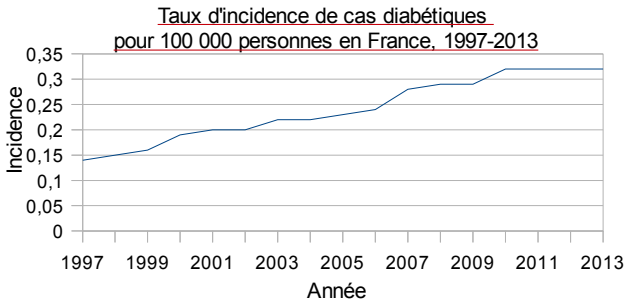

Figure 1 – Evolution du diabète en France entre 1997 et 2013, Source Ecosanté.

Soit une molécule possédant à priori d'intéressantes propriétés antidiabétiques : il semblerait qu'elle soit capable de réguler la production d'insuline en rétablissant le fonctionnement normal du pancréas. Cette molécule ayant donné des résultats satisfaisantes chez des souris, pourrait également témoigner de son efficacité chez l'Homme. De ce fait, nous allons évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament contenant cette molécule candidate, sur une première série d'essai composée de 2 groupes de 20 malades volontaires.

Matériels et méthodes

L'étude est réalisée pendant 2 mois sur des sujets diabétiques âgés entre 20 et 70 ans. Le taux de glucose dans le sang est mesuré chaque jour, d'une part sur des patients ayant reçu un placebo (n1=20), d'autre part sur des patients ayant reçu une dose de 500mg du traitement médicamenteux (n2=20). La mesure de la glycémie est prise à jeun, les patients ont suivi un régime alimentaire sain avec la pratique d'une activité physique régulière. Une personne atteinte du diabète présente une concentration de glucose, à jeun, supérieure à 1,10 g/l, alors que pour une personne saine, à jeûn, sa glycémie est comprise entre 0,70g/L et 1,10g/L. Notons qu'avant l'étude, la glycémie moyenne des sujets est de 1,5546 g/l, avec un écart-type de 0,3258.

NB : Les données suivantes sont purement fictives.

Résultats

Tableau 1 – Mesures moyennes des concentrations de glucose (en g/l) avec placebo et avec médicament.

Patient volontaire	[Glucose] (g/l) Placebo	[Glucose] (g/l) Médicament
1	1,69	1,16
2	1,84	1,06
3	1,3	1,25
4	1,17	0,98
5	1,48	1,09
6	1,31	1,14
7	1,75	1,33
8	1,26	0,82
9	1,31	1,27
10	1,98	1,16
11	1,12	1,35
12	1,46	1,02
13	1,74	1,09
14	1,85	1,44
15	1,26	1,08
16	1,41	1,37
17	1,49	1,18
18	1,11	1,26
19	1,24	0,71
20	1,37	1,15

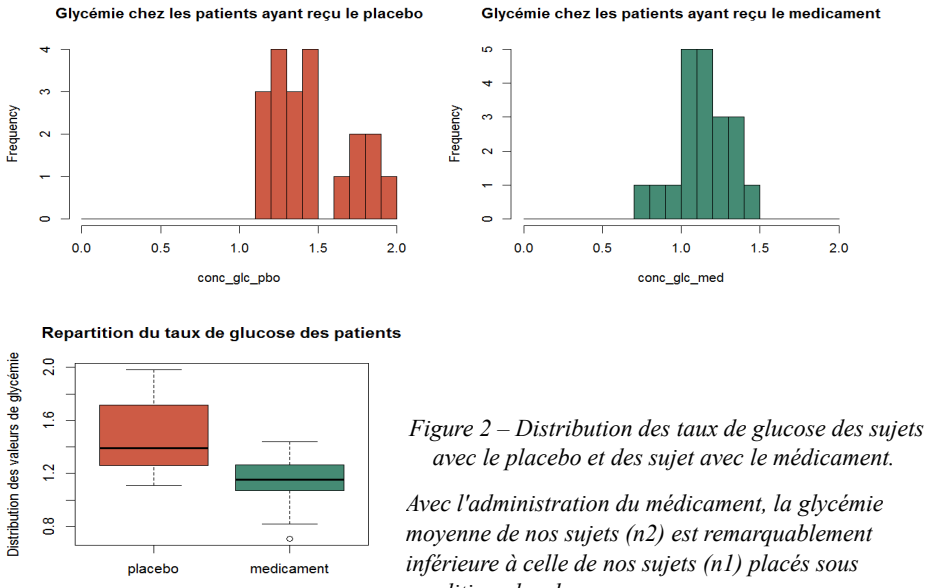

Figure 2 – Distribution des taux de glucose des sujets avec le placebo et des sujet avec le médicament.

Avec l'administration du médicament, la glycémie moyenne de nos sujets (n2) est remarquablement inférieure à celle de nos sujets (n1) placés sous condition placebo.

	Sujets sous Placebo	Sujets avec Médicament
[Glucose]moyen (g/l)	1,4570	1,1437
Ecart-type	0,2631	0,1840
Variance	0,0692	0,0339

Tableau 2 – Concentration moyenne, écart-type et variance du taux de glucose dans le sang des sujets sous placebo et des sujets traités avec le médicament.

Procédure

(Dans cette étude nous avions fixé une valeur seuil alpha à 5%.)

Notre variable aléatoire X est la concentration de glucose dans le sang. Notons X1 pour les mesures obtenues avec le groupe sous placebo et X2 pour les mesures obtenues avec le groupe sous l'effet du médicament. Ici, nous voulons comparer 2 moyennes de 2 échantillons indépendants, où n1 = n2 = 20. Pour cela, nous devons d'abord vérifier que la distribution de la variable X suit une loi normale et que les variances sont égales.

Grâce au test de Shapiro-Wilk, nous avions pu démontrer que la variable X de nos 2 échantillons suit une distribution normale. En effet, nous obtenons : pour le groupe ayant reçu le placebo, une p-value = 0,1061 > 5%, et pour le groupe ayant reçu le médicament, p-value = 0,5 > 5%. Donc X1 ~ N(0,1) et X2 ~ N(0,1).

Enfin, le test de Fisher nous a permis de conclure qu'il y a bien égalité des variances (p-value = 0,1029 > 5%) : $Fo = S1^2/S2^2 \sim F(n1-1, n2-1)$.

Ainsi, nous pouvons appliquer un test de Student, soit un test d'homogénéité de 2 moyennes d'échantillons indépendants.

→ Nos hypothèses sont :

- **H0 :** la moyenne de la glycémie des patients sous placebo et la moyenne de la glycémie des patients ayant reçu le médicament ne sont pas significativement différentes : m_pbo = m_med.
- **H1 :** la moyenne de la glycémie chez les patients sous placebo et la moyenne de la glycémie chez les patients ayant reçu le médicament sont significativement différentes, soit: m_pbo < m_med.

Notre test statistique est le suivant : $T = [m_med - m_pbo] / [S.(1/n1 + 1/n2)^{1/2}]$

Sachant que : $S^2 = [(n1-1)/(n1+n2-2)].s1^2 + [(n2-1)/(n1+n2-2)].s2^2$

Avec le logiciel R nous obtenons un Tobs = 4,3755 avec un degré de liberté = 38 et une p-value 9,129.10^-5 < 5%. (A partir de la table de Student, nous trouvons Tseuil = 2,0244 < Tobs.)

Conclusion

L'hypothèse est donc rejetée. Il y a une différence significative entre la moyenne du taux de glucose chez les diabètes traités sous placebo et celle chez les diabètes traités avec le médicament. Les sujets ayant reçu le médicament ont un taux de glucose qui a significativement diminué par rapport à ceux placés sous placebo. Ce médicament a un effet hypoglycémiant sur nos patients. En outre, nous constatons tout de même que certains de nos sujets n'ont pas encore un taux de glucose rétablie à des valeurs normales. La durée du traitement n'est peut-être pas suffisante. Cela reste à vérifier.

Cette première série de test nous a permis de révéler l'efficacité du traitement sur nos sujets diabétiques. Mais pour garantir une plus grande fiabilité de nos résultats, il faudrait bien sûr tester sur un plus grand nombre de malades. C'est pourquoi il est important de poursuivre les tests cliniques sur d'autres séries de malades volontaires.

Discussion

Le diabète de type 2 souvent lié à l'obésité, peut amener à d'autres complications à long terme, s'il n'est traité rapidement, tels que les maladies cardiovasculaires, l'immunodépression, l'insuffisance rénale, l'accident vasculaire cérébral ou encore la cécité … Ainsi, les soins thérapeutiques liés au diabète deviennent une grande préoccupation à travers le monde. Le diabète s'étend déjà à l'échelle mondiale, et touche non seulement les pays développés mais aussi les pays en développement qui n'ont pas toujours accès aux soins. A l'avenir, si aucune mesure n'est prise rapidement, il est très probable que le nombre de diabétiques (type 1 et type 2) se multiplie dans le monde. Aussi, selon l'OMS, le diabète deviendra la septième cause de décès dans le monde. Cependant, une des meilleures solutions serait la prévention, avec un régime alimentaire équilibré et une activité physique régulière.