

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2015

THESE 2015 / TOU3 / 2056

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Racine Géraldine

**Présentation d'une classe thérapeutique innovante
dans le traitement du diabète de type 2 : Les
inhibiteurs de la DPP-4**

Soutenue le 02 juillet 2015

Directeur de thèse : Mme SALLERIN Brigitte/Mme LABROUSSE Florence

JURY

Président : Mme SALLERIN Brigitte
1er assesseur : Dr LABROUSSE Florence
2ème assesseur : Mme SANNAC Claude

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maitres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

REMERCIEMENTS

En préambule à cette thèse, je souhaitais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de cette thèse

A Mme SALLERIN,

Professeur à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse

Pharmacien au CHU de Rangueil de Toulouse,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être la co – directrice et la présidente de ma thèse ainsi que pour votre patience et pour l'indulgence dont vous avez fait preuve concernant l'évaluation de mon travail de rédaction.

A Mme Labrousse,

Praticien hospitalier dans le service de diabétologie du CHU de Rangueil à Toulouse,

Je tiens particulièrement à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté d'être la co- directrice de ma thèse, pour votre compréhension, votre soutien, votre patience et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve malgré vos engagements professionnels. Je n'aurais jamais pu finaliser ce travail sans votre aide précieuse.

A Mme Sannac,

Titulaire de la pharmacie du Progrès à FOIX

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour m'avoir proposé une place au sein de votre équipe officinale, pour avoir fait preuve de patience à mon égard concernant la soutenance de ma thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A mes parents,

Recevez ici toute ma reconnaissance pour votre patience, pour le soutien et les encouragements que vous m'avez apportés tout au long de mon parcours laborieux, lors des moments de doutes et de découragements qui n'ont pas manqués ces dernières années. Merci de m'avoir permis d'atteindre mon objectif malgré les difficultés.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	p10
Introduction.....	p12

PREMIERE PARTIE: Généralités sur le diabète de type 2 et son traitement

I Rappels généraux concernant le diabète de type 2.....	p15
A) Définition	p15
B) Diagnostic du diabète sucré	p19
C) Epidémiologie du diabète de type 2	p23
C-1 Au niveau mondial	p23
C-2 En France.....	p23
D) Etiologie et facteurs de risque du diabète de type 2.....	p26
E) Physiopathologie du diabète de type 2.....	p27
E-1 Rappels sur la physiologie de l'homéostasie glucidique	p28
E-2 L'insulinorésistance dans le diabète de type 2.....	p31
E-3 Défaut de sécrétion du pancréas endocrine.....	p31
E-4 Anomalies physiopathologiques de l'effet incrétine	p33
E-5 Description des altérations glycémiques et de leurs mécanismes .	p34
F) Complications chroniques du diabète de type 2	p36
F-1 La macroangiopathie	p37
F-2 La microangiopathie.....	p39
F-3 Le pied diabétique	p49
F-4 Autres complications du diabète	p52
F-5 Réduction de la morbi- mortalité du diabète de type2 : rôle de l'équilibre glycémique et des autres facteurs de risques cardiovasculaires	p57
II Traitement du diabète de type 2 :	p63
A) Objectifs du traitement	p63
1) Traitement des facteurs de risque associés à l'hyperglycémie	p63
a) Impact des mesures hygiéno-diététique.....	p63
b) Traitement de la dyslipidémie	p64
c) Contrôle de la pression artérielle	p66
d) Antiagrégants plaquettaires.....	p67
2) Objectifs glycémiques.....	p68
B) Les moyens thérapeutiques.....	p70
1) Les mesures hygiéno-diététiques	p70
a) Les mesures diététiques.....	p70
b) L'exercice physique	p71

2) Traitements médicamenteux du diabète de type 2	p73
2-1 les insulinosensibilisateurs.....	p74
2-1-1 Les biguanides	p74
2-1-2 Les glitazones	p77
2-2 les insulinosécrétagogues.....	p78
2-2-1 Les sulfonylurées.....	p78
2-2-2 Les glinides	p81
2-2-3 Les incrétinomimétiques et les incrétinomodulateurs	p82
2-2 -3-1 Historique et définition de l'effet incrétine	p82
2-2 -3-2 Les hormones incrétines	p83
a) Historique et définition	p83
b) Formes moléculaires, secretion et métabolisme des incrétines.....	p84
c) Rôle physiologique des incrétines dans l'homeostasie glucidique	p84
d) Effets cardiovasculaires du GLP-1	p86
2-2 -3-3 Anomalies physiopathologiques de l'effet incrétine dans le DT2 et stratégie thérapeutique	p87
2-3 Les inhibiteurs des α glucosidases.....	p93
2-4 L'insulinothérapie dans le DT2	p94
C) Education thérapeutique du patient DT2 (ETP)	p100
1) Définition et place de l'ETP dans la pratique clinique	p100
2) Place de l'autosurveillance glycémique dans le DT2 (ASG)	p101

DEUXIEME PARTIE : Etude de la pharmacologie des inhibiteurs de la DPP-IV et des modalités de leur utilisation en pratique clinique

I) Etude de l'enzyme DPP-IV	p104
1-1 Définition, Structure et Classification	p104
1-2 Activités biologiques.....	p105
1-3 Substrats potentiels de la DPP-IV	p105
1-4 Enzymes proches de la DPP-IV.....	p107
1-5 Intérêt de l'inhibition de la DPP-IV dans la thérapeutique du DT2..	p108

II) Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP-IV ou Gliptines	p109
2-1Présentation des molécules et formules chimiques.....	p109
2-2Mécanismes d'action et constantes enzymatiques	p111
2-3Conséquences d'une inhibition de la DPP-IV.....	p113
a)Effets bénéfiques sur la glycémie	p113
b) Effets potentiellement néfastes	p113
III) Les Gliptines en pratique clinique	p116
3-1 Spécialités autorisées en France et posologies dans le cas général	p116
3-2 Efficacité sur la régulation de la glycémie	p118
3-2-1 Essais avec la Sitagliptine	p118
a)Monothérapie versus placebo	p118
b) Monothérapie versus metformine.....	p119
c)Bithérapie avec la metformine	p119
d) Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	p121
e) Etude d'efficacité en association à l'insuline	p121
3-2-2 Essais avec la Vildagliptine.....	p122
a)Monothérapie versus placebo	p122
b) Monothérapie versus comparateur actif ADO	p123
c)Bithérapie en association à d'autres ADO.....	p123
d) Etude d'efficacité en association à l'insuline	p124
3-2-3 Essais avec la Saxagliptine.....	p124
a) Monothérapie versus placebo	p124
b) Bithérapie en association à d'autres ADO.....	p125
c)Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	p126
d) Etude d'efficacité en association à l'insuline	p126
3-2-4 Essais avec la Linagliptine	p126
a) Monothérapie versus placebo	p127
b) Bithérapie : linagliptine + metformine (contrôlée par placebo)	p127
c)Trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.	p127
d)Bithérapie : linagliptine+metformine vs metformine+sulfamide.	p127
e) Etude d'efficacité de la linagliptine avec l'insuline	p128
3-2-5 Essais cliniques réalisés avec les Gliptines lors de situations cliniques particulières.....	p128
a)Cas de patients DT2insuffisants rénaux.....	p128
b) Cas de patients âgés de plus de 65 ans	p130

3-3 Indications thérapeutiques validées par les AMM.....	p132
3-4 Evaluation par la commission de transparence de la HAS et taux de remboursement	p132
3-5 Paramètres pharmacocinétiques	p135
3-6 Interactions médicamenteuses	p137
3-7 Effets indésirables	p140
3-8 Contre-indications et précautions d'emploi	p146
3-9 Adaptations posologiques dans certaines situations cliniques.....	p148
3-9-1 Posologies en cas d'insuffisance rénale.....	p148
3-9-2 Posologies en cas d'insuffisance hépatique.....	p149

TROISIEME PARTIE : PLACE DES INHIBITEURS DE LA DPP4 DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DT2

I) Comparaison des inhibiteurs de la DPP-IV avec les autres antidiabétiques ..p151

1-1 Analyse de l'efficacité hypoglycémiante des gliptines Par rapport aux autres antidiabétiques	p151
1-2 Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des IDPP-IV Par rapport aux autres classes thérapeutiques hypoglycémiantes du DT2.	p155
1-3 Comparaison des inhibiteurs de la DPP-IV et des Analogues du GLP1.....	p158
1-4 Considérations économiques sur l'utilisation des IDPP4 par rapport aux autres traitements hypoglycémiant du DT2	p161

II) Recommandations officielles pour la stratégie thérapeutique hypoglycémiante du DT2..... p163

2-1 Recommandations de la HAS/ANSM de 2013 sur la stratégie thérapeutique hypoglycémiante du DT2	p163
2-1-1 Recommandations générales pour la mise en place d'un traitement pharmacologique du DT2	p163
2-1-2 Etapes thérapeutiques de la stratégie médicamenteuse hypoglycémiante d'après les recommandations de la HAS/ANSM publiées en 2013.....	p164
2-2 Différences entre les recommandations officielles en France de la HAS et de l'ANSM publiées en 2013 et la position de l'ADA et de l'EASD de 2012	p167
2-3 Conclusions sur la place accordée aux Gliptines dans la stratégie Thérapeutique du DT2 par la HAS et l'ANSM depuis 2013.....	p170

III) Points communs et Différences entre les différents inhibiteurs de la DPP-IV disposant d'une AMM en 2015	p172
IV) Profils de sécurité à long terme des inhibiteurs de la DPP-IV DPP-IV disposant d'une AMM en 2015.....	p173
4-1 Profil de sécurité pancréatique	p173
a)Diabète et pathologie pancréatique : pancréatites et cancer du du pancréas	p173
b) Sécurité pancréatique des médicaments de la classe des incrétines	p174
4-2 Profil de sécurité cardiovasculaire	p177
a)Bénéfices cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs de la DPP-IV	p177
b) Données issues des études de morbidité cardiovasculaire....	p178
V) Discussion sur le potentiel de préservation de la masse beta cellulaire du pancréas par les inhibiteurs de la DPP-IV	p182
CONCLUSION	p184
ANNEXES.....	p186
BIBLIOGRAPHIE	p191

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ACCORD** : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- **ADA** : american diabete association
- **ADO** : antidiabétiques oraux
- **ADVANCE** : Action in Diabete and vascular Disease
- **AHA** : American Heart Association
- **ALAT** :alanine amino transférase
- **AMM** : autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ALFEDIAM** : association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques
- **AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- **ASAT** : aspartate amino transférase
- **ASG** : auto surveillance glycémique
- **ASMR** : amélioration du service médical rendu
- **ATD** : antidiabétiques oraux
- **AVC** : accident vasculaire cérébral
- **BNP** : brain natriurétique peptide
- **Cp** : comprimé
- **CYP XXX** : cytochromes (différents types)
- **DCCT** : Diabetes Control and Complications Trial Research Group
- **DCI** : dénomination commune internationale
- **DFG** : débit de filtration glomérulaire
- **DPP** : enzyme dipeptidyl-peptidase
- **DT2** : diabète de type 2
- **EASD** : european association for the study of diabete
- **ECV** : événements cardiovasculaire majeurs
- **EMA** : agence européenne du médicament
- **ENTRED** : échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
- **ERC** : essai randomisé contrôlé
- **GAJ** : glycémie à jeun
- **GIP** : glucose dependent insulintropic polypeptide
- **GLP1** : glucose like polypeptide 1
- **GLP-1R** : récepteur au GLP1
- **HAS** : haute autorité de santé
- **HbA1c** : hémoglobine glyquée ou glycosylée
- **HGPO** : hyperglycémie provoquée par voie orale
- **HOMA** : homeostasis model assessment
- **HTA** : hypertension artérielle
- **IC** : intervalle de confiance
- **IDM** : infarctus du myocarde
- **IDPP –IV ou IDPP-4 ou** : inhibiteur de la dpp4
- **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **IGF** : insulin growth factor

- **IMC** : indice de masse corporelle en kg/m²
- **INS** : insuline
- **INVS** : institut de veille sanitaire
- **IR** : insuffisance rénale
- **IRC** : insuffisance rénale chronique
- **MET** : metformine
- **MHD** : mesures hygiéno-diététiques
- **mm hg** : millimètre de mercure
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **p** : significativité statistique
- **PA** : pression artérielle
- **PAD** : pression artérielle diastolique
- **PAS** : pression artérielle systolique
- **QUICKI** : quantitative insulin sensitivity check index
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit
- **RCV** : risque cardiovasculaire
- **RR** : risque relatif
- **SMR** : service médical rendu
- **SU ou SH** : sulfamide hypoglycémiant
- **TNF α** : tumor necrosis factor
- **TG** : triglycérides
- **UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabete Study

INTRODUCTION :

Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive comprenant des mécanismes physiopathologiques complexes aboutissant à un état d'hyperglycémie chronique, dont la prise en charge nécessite non seulement d'essayer d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant mais aussi de maîtriser les facteurs de risque souvent associés tels que les dyslipidémies et l'hypertension artérielle afin de prévenir ou de ralentir l'évolution vers les complications cliniques micro et macrovasculaires, responsables de la morbidité importante du diabète de type 2.

Ces complications cliniques sont au moins en partie la conséquence de la détérioration de l'équilibre glycémique avec le temps. Ainsi, le traitement du diabète de type 2 qui peut être qualifié d'épidémie silencieuse du XXI^{ème} siècle est un enjeu majeur en terme de santé publique car en effet l'expansion de cette pathologie est favorisée par le vieillissement de la population et la sédentarisation de nos modes de vie.

L'étude UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETE STUDY) initiée à la fin des années soixante dix a démontré la nécessité d'obtenir un contrôle glycémique strict afin d'éviter les complications consécutives aux lésions de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétique. La prise en charge repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques cependant, avec la progression de la maladie les résultats de l'étude UKPDS ont permis de constater la difficulté de maintenir dans le temps les objectifs glycémiques sans intensifier le traitement en associant plusieurs classes médicamenteuses. Ceci permet de mettre en lumière les limites des antidiabétiques classiques : en effet au-delà de l'échappement thérapeutique, on observe une difficulté dans la maîtrise du poids qui tient un rôle prépondérant dans la prise en charge globale du diabète ainsi qu'une augmentation du risque d'hypoglycémie due à l'intensification du traitement.

Depuis la fin des années 2000, une nouvelle classe thérapeutique les inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), également appelés gliptines, sont disponibles dans le traitement du diabète de type 2 ; il s'agit d'une classe d'antidiabétiques oraux parmi les plus récentes et qui constituent les premiers médicaments avec les analogues du GLP1 injectables ciblant l'axe des incrétines ou interviennent les hormones impliquées dans le métabolisme glucidique dont le GLP1 : glucagon like peptide et le GIP : gastric inhibitory peptide), hormones impliquées dans le métabolisme glucidique.

La mise à disposition de ces nouvelles molécules ne rend pas nécessairement les classes d'antidiabétiques plus anciennes obsolètes mais amène au questionnement de la place que l'on peut accorder à ces médicaments récents et plus particulièrement aux gliptines, objets de ce mémoire, dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 par rapport aux traitements plus anciens pour lesquels nous possédons des données sur leur efficacité hypoglycémiant ainsi que sur leur sécurité d'emploi, confirmées par plusieurs décennies d'utilisation.

La première partie de ce mémoire sera consacrée aux caractéristiques de la pathologie du diabète de type 2 ainsi qu'à sa prise en charge thérapeutique. La deuxième partie concernera l'étude détaillée de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV (pharmacologie et utilisation dans la pratique clinique). Enfin dans une troisième partie, nous analyseront les atouts et les faiblesses des molécules de cette classe médicamenteuse afin d'établir sa place actuelle dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 et nous aborderons la question primordiale de sa sécurité d'emploi à plus ou moins long terme.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE

DE TYPE 2

ET

SON TRAITEMENT

I RAPPELS GENERAUX CONCERNANT LE DIABETE DE TYPE 2

A) Définition

Le diabète de type 2 est une maladie chronique définie comme une affection métabolique qui apparait lorsque le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise plus correctement celle qu'il produit : la déficience sécrétoire et les anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles (muscles et tissu adipeux) peuvent être associées. L'insuline est une hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang, son action est hypoglycémiante et lors du diabète, une hyperglycémie chronique s'installe laquelle va conduire avec le temps à une atteinte grave de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins à l'origine des complications cliniques du diabète.[1]

Il existe essentiellement deux types de diabète :

- **Le Diabète de type 1** est une maladie auto-immune (anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) caractérisé par une carence totale de la production d'insuline et exigeant une administration quotidienne de cette dernière. Les causes exactes de son apparition ne sont pas connues ; dans la plupart des cas les cellules bêta du pancréas sont détruites par le système immunitaire et en l'état actuel des connaissances ce diabète n'est pas évitable. Environ 10% des personnes diabétiques sont de type 1. L'apparition des symptômes (fatigue, syndrome polyurie-polydipsique, amaigrissement) se fait de façon plus ou moins brutale. Cette forme de diabète survient en général assez précocement au cours de la vie et elle atteint rarement les personnes âgées.
- **Le diabète de type 2** caractérisé par l'association d'une insulino-résistance et d'une insulino-pénie (anciennement dénommé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) résulte lui d'un défaut de l'action physiologique de l'insuline, qui va conduire après plusieurs années d'évolution à une insulino-pénie progressive et inéluctable. Cette forme de diabète représente 90% des formes de diabètes et il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité (80% des patients atteints sont en surpoids ou obèses).

La symptomatologie est initialement modérée voire absente chez nombre de patients, ce qui explique le diagnostic souvent tardif alors même que des

complications sont déjà présentes (10 à 25% des patients en sont atteints au moment du diagnostic) [2].

Cette forme de diabète touche surtout les individus de plus de 50ans toutefois, il est en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans et il est en train d'apparaître comme une complication fréquente de l'obésité chez l'enfant surtout aux USA [3].

Il a été montré que des mesures simples permettant de modifier le mode de vie peuvent être efficaces pour prévenir ou retarder l'apparition du diabète de type 2 (contrôle pondéral, activité physique régulière).

Il existe deux autres catégories de diabète qui sont d'une part les diabètes spécifiques dans la catégorie desquels on trouve notamment les diabètes dits de type MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG) qui regroupent des diabètes hétérogènes ou la dysfonction de la sécrétion d'insuline provient d'anomalies génétiques et qui apparaissent avant l'âge de 25 ans. Enfin il y a le diabète gestationnel (correspondant à une situation d'hyperglycémie rencontrée pendant la grossesse) que nous n'aborderons pas ici [tableau 1].

1. Diabète de type 1

(destruction des cellules β , résultant généralement en un déficit absolu en insuline)

- A. médiation auto-immune
- B. idiopathique

2. Diabète de type 2

(résistance à l'insuline et/ou défaut de sécrétion en insuline)

3. Autres types spécifiques

- A. Défauts génétiques de la fonction de la cellule β (MODY,...)
- B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline (diabète lipo-atrophique,...)
- C. Atteintes du pancréas exocrine (néoplasie pancréatique, hémochromatose...)
- D. Endocrinopathies (Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie,...)
- E. Médicaments (glucocorticoïde,...)
- F. Infections (cytomégalovirus,...)
- G. Formes non communes de diabète immunomédié (Stiff-man syndrome,...)
- H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Down,...)

4. Diabète gestationnel

TABLEAU 1 : classification étiologique du Diabète selon l'ADA (American Diabetes Association).

(Diabete Care 2009 ; 32 (suppl.) :S62-S7

Les deux principales formes de diabète ont des caractéristiques cliniques différentes qui sont rappelées dans le tableau 2

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Prévalence dans la population diabétique	< 10%	> 90%
Génétique	Polygénique	Polygénique
Début	Rapide, aigu	Variable, souvent insidieux
Acidocétose	Fréquente	Rare
Auto-immunité	Présente pour type 1A	Absente
Association HLA	Oui	Non
Obésité	Non	Fréquente
<i>Acanthosis nigricans</i>	Absent	Souvent présent
Caractère familial % de parents avec un diabète	2-4%	80%
Insulinosensibilité	Normale	Diminuée
Insulinosécrétion	Très basse	Variable
ADO	Inefficace	Efficace
Insulinothérapie	Indispensable	20% des cas
Complications chroniques	• Pas avant 5 ans d'évolution • Complications à prédominance micro-angiopathique	• Déjà présente dans 30% des cas au moment du diagnostic • Complications à prédominance macro-angiopathique

TABLEAU 2 : Caractéristiques cliniques des diabètes de type 1 et 2 selon l'ADA

La différenciation entre le diabète de type 1 et de type 2 n'est pas toujours évidente en pratique clinique, c'est pourquoi, différents tests biologiques évaluant la présence d'auto anticorps dirigés contre le pancréas, peuvent aider le clinicien en permettant de confirmer le diagnostic de diabète de type 1 ou d'évoquer la présence d'une forme particulière de diabète le LADA (latent auto immune diabètes in adults) , lequel se définit comme un diabète d'apparition à l'âge adulte et dans lequel on détecte la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline (50% des patients deviennent insulinoquéranants à 6 ans).[4]

Ces auto anticorps impliqués dans l'auto immunité sont essentiellement pour la pratique clinique au nombre de quatre :

- Les anti ICA (islet cell autoantibodies)
- Les anti IA2 (protéine tyrosine phosphatase IA2)
- Les anti IAA (insulin autoantibodies)
- Les anti GAD (glutamic acid decarboxylase)

Le diagnostic du diabète de type 2 est essentiellement clinique mais il y a aussi d'autres tests comme la méthode HOMA (homeostasis model assessment) (indice HOMA-IR) qui est le moyen le plus utilisé et le mieux validé pour évaluer l'insulinosensibilité. Il a été développé à partir de la modélisation mathématique des réponses quantitatives des principaux organes du métabolisme du glucose et s'obtient à partir d'une valeur plasmatique d'insuline ou de c peptide et de glycémie à jeun.

D'autres modélisations mathématiques ont donné naissance à d'autres paramètres comme l'indice QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index).

Il faut souligner que ces paramètres sont surtout utilisés dans le domaine de la recherche et non pour une application en pratique clinique quotidienne.

- HOMA-B: $(\text{insulinémie à jeun (mU/L)} \times 20) / (\text{glycémie à jeun (mmol/L)} - 3.5)$
- HOMA-IR: $(\text{glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{insulinémie à jeun (mU/ml)}) / 22.5$
- QUICKI: $1 / (\log \text{glycémie à jeun (mg/dL)} + \log \text{insulinémie à jeun (microU/ml)})$

Tableau 3 : Formules des indices HOMA B, HOMA-IR et QUICKI (d'après

Scheen AJ. *Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Therapie* 2007;62:311-8)

Le modèle HOMA permet une évaluation concomitante de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance, ce qui peut permettre d'aider à une orientation diagnostique ainsi qu'à l'instauration du traitement adapté. Cependant, son utilisation en clinique pour évaluer les réserves insuliniques n'est pas consensuelle.

B) Diagnostic du diabète sucré

En France, la HAS (haute autorité de santé) reprend les critères diagnostiques de l'OMS (organisation mondiale de la santé) [5] pour le diabète et indique que le critère diagnostic biologique du diabète peut être retenu devant :

- Soit la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2\text{g/l}$ ($11,1\text{mmol/l}$)
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) après un jeûne de 8 heures $\geq 1,26\text{g/l}$ (7mmol/l) et ceci après une vérification à 2 reprises.
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) 2 heures après ingestion de 75 grammes de glucose [test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)] $\geq 2\text{g/l}$ ($11,1\text{mmol/l}$)

Il faut préciser qu'il n'est actuellement plus recommandé d'utiliser l'HGPO (difficile à mettre en œuvre et peu fiable dans les résultats) ; seule la glycémie à jeun est pratiquée habituellement.

Le souci de simplifier les procédures diagnostiques a aussi amené à envisager le dosage de l'hémoglobine gluquée HbA1c% pour la détection du diabète ; en effet ce paramètre biologique dont la définition est rappelée dans l'annexe 1 qui suit, est un outil de surveillance de la pathologie diabétique dans la mesure où il reflète la moyenne glycémique des trois mois précédents ; il intègre le degré d'exposition de l'organisme au glucose sur une période de trois mois et ceci par le biais de la fixation du glucose sur l'hémoglobine.

Cependant, son intérêt dans le cadre diagnostique a longtemps fait l'objet de controverses et ce notamment à cause d'un manque de standardisation dans les performances analytiques des méthodes de dosage, et ce n'est qu'en 2010, que l'ADA (American Diabetes Association) a intégré dans ses recommandations une valeur seuil de l'HbA1c $\geq 6,5\%$ (bonne sensibilité et spécificité) en plus des autres critères déjà définis ci-dessus [6]. En effet un groupe d'experts de l'ADA, de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et de l'IDF (International

Diabetes Fédération) a recommandé l'utilisation de l'HbA1c comme outil diagnostic du diabète en 2009 ; la justification de cette recommandation est basée sur des études qui ont montré une corrélation entre l'hémoglobine glyquée et le risque de diabète de la même manière que la glycémie à jeun mais l'HbA1c semble plus fortement corrélée au risque cardiovasculaire et à la mortalité en général [7]. Il faut toutefois souligner les limites de ce paramètre à des fins diagnostic dans la mesure où les résultats de certaines études ont montré une bonne spécificité mais un manque de sensibilité de l'HbA1c dans la détection du diabète [8]. Le tableau 4 présente les recommandations de l'ADA adoptées 2010 pour le diagnostic du diabète et du pré diabète.

Tableau 4 : Critères pour le diagnostic du diabète (ADA)

1. HbA1c $\geq 6,5\%$. Le test doit être effectué par un laboratoire utilisant une méthode certifiée NGSP et standardisée au DCCT ou 2. Glycémie plasmatique à jeun ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) ou 3. Glycémie plasmatique $\geq 11,1$ mmol/l 2 heures après la prise de 75 g de glucose (TTG) (200 mg/dl) ou 4. Présence des symptômes classiques d'hyperglycémie avec une glycémie à n'importe quel moment de la journée $\geq 11,1$ mmol/l
Critères pour le diagnostic de prédiabète
Glycémie plasmatique à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) ou Test de tolérance au glucose 7,8-11 mmol/l (140-199 mg/dl) ou HbA1c 5,7-6,4%
NGSP: National glycohemoglobin standardization program; DCCT: Diabetes control and complication trial; TTG: test de tolérance au glucose.

(D'après : Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *American diabetes association. Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 1):S62-9.)

Le dosage de HbA1c doit être effectué suivant une méthode certifiée, soumise à un contrôle de qualité et donnant des résultats alignés sur la méthode utilisée dans les études UKPDS et DCCT.

Pour le moment, l'OMS n'a pas intégré dans ses recommandations officielles du diagnostic du diabète le dosage de l'hémoglobine glyquée et la France qui suit les recommandations de cette dernière non plus.

Pour autant on peut supposer qu'une évolution de ces recommandations pourrait se produire dans un avenir proche pour intégrer l'HbA1c comme étant un critère potentiel dans le diagnostic du diabète.

En conclusion, on peut dire que si l'utilisation de l'HbA1c en tant qu'outil diagnostic du diabète sucré paraît séduisante, il faut néanmoins prendre en compte les mises en garde concernant les situations cliniques pour lesquelles, son interprétation sera plus délicate ; le tableau 5 illustre la synthèse des arguments en faveur de son utilisation comme critère diagnostic et les arguments soulignant les inconvénients de son utilisation en tant que tel par rapport à l'utilisation de la glycémie à jeun.

Au-delà des arguments pour ou contre l'utilisation de l'HbA1c comme outil diagnostic du diabète, certains diabétologues pensent qu'il peut être un outil complémentaire au dosage de la glycémie à jeun à condition de hiérarchiser les dosages et de ne pratiquer le dosage de l'HbA1c qu'en deuxième intention après la glycémie plasmatique pour infirmer ou confirmer le diagnostic et ceci notamment dans des situations de dysglycémies (glycémie à jeun comprise entre 1g et 1,25g).

AVANTAGES DE L'UTILISATION DE L'HbA1c% COMME CRITERE DIAGNOSTIC DU DIABETE SUCRE
Plus faible variabilité biologique que le glucose plasmatique (c'est-à-dire variation du paramètre mesuré dans un intervalle de temps donné chez un même individu) ici <2% pour HbA1c et de l'ordre de 12 à 15% pour la glycémie à jeun.
Le dosage ne nécessite pas d'être à jeun
Pré analyse plus stable et indépendante du stress ou de l'heure
Meilleure traduction de l'hyperglycémie chronique
Meilleure corrélation et prédiction des complications secondaires au diabète lesquelles sont des cibles thérapeutiques à part entière ce qui permet d'adapter le traitement.
INCONVENIENTS DE L'UTILISATION DE L'HbA1c% COMME CRITERE DIAGNOSTIC DU DIABETE SUCRE
Coût du dosage plus élevé que celui de la glycémie plasmatique et que la réalisation de l'HGPO Dosage non disponible dans tous les pays (surtout pays en voie de développement ou la prévalence du diabète est importante)
Problèmes d'interprétation du taux en fonction de certaines situations pathologiques : • Les hémoglobinopathies (dont les thalassémies) • Anémies hémolytiques • Situations post transfusionnelles
Variabilité ethnique des valeurs de l'HbA1c%
Ne convient pas comme critère diagnostique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère
Interférence avec un déficit en fer ce qui donne un résultat faussement élevé, avec la prise de fortes doses de vitamine C ou E. Dosage de HbA1c% peu performants chez les adolescents et les sujets de plus de 70ans (HbA1c est plus élevée de + 0,4%)
L'hémoglobine glyquée traduit un processus chimique de glycation et non un authentique trouble du métabolisme du glucose, or il existe dans la population générale des glycateurs forts ou faibles ; ceci introduit la notion de variabilité biologique de l'HbA1c notamment chez les sujets non diabétiques pour lesquels on observe des variations interindividuelles des taux d'HbA1c non liées aux variations de la glycémie.
<u>TABLEAU 5 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'HbA1c COMME OUTIL DIAGNOSTIC DU DIABETE</u> Tableau réalisé à partir des données issues des articles : Faut-il changer les critères de diagnostic du diabète ? LE POUR (L Monnier , C Colette institut universitaire de recherche clinique de Montpellier) LE CONTRE (B Guerci, université de Nancy et service de diabétologie hôpital Jeanne D'Arc CHU de Nancy) . Revue Diabétologie Pratique (septembre 2010).

C) Epidémiologie

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique, silencieuse pendant de nombreuses années, qui par sa progression actuelle représente un problème majeur de santé publique.

La transformation du mode de vie, l'allongement de l'espérance de vie sont des facteurs essentiels de cette progression.

C-1 Au niveau mondial

Dans le monde, en 2003 le nombre de malades était estimé à 194 millions avec des projections pour 2025 à 333 millions (la prévalence passant de 5 à 9 %).

D'après l'OMS, le diabète concernerait 347 millions de personnes dans le monde et dans 90% des cas il s'agit de diabète de type 2 ; En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9% chez les adultes âgés de 18 ans et plus (source OMS : Global status report on non communicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012).

Il s'agit donc d'une pathologie silencieuse pendant de nombreuses années dont la progression est importante due notamment à la transformation du mode de vie avec augmentation de la sédentarité (ce qui a pour conséquence l'augmentation de l'obésité), ainsi qu'à l'allongement de l'espérance de vie.

Au vu des chiffres : 4 millions de personnes sont mortes des suites du diabète en 2010 soit 6,8% de la mortalité mondiale (source OMS), on peut parler d'une épidémie silencieuse du XXI^{ème} siècle touchant autant les pays développés que les pays du tiers monde et qui de par sa progression représente un problème majeur de santé publique.

C-2 En France

En France, en 2009 la prévalence de personnes atteintes de diabète de type 2 et traitées pharmacologiquement a été estimée à 2,7 millions de personnes soit une prévalence de 4,6% de la population française [12]. On estime qu'entre 2000 et 2009 le nombre de personnes atteintes de diabète en France (à 92% un diabète de type 2) est passé de 1,6 millions à 2,9 millions de personnes (chiffres de l'institut de veille sanitaire INVS BEH Novembre 2010). Cette augmentation s'explique par les facteurs environnementaux et sociaux : surpoids, obésité et sédentarité (comme nous le détaillerons au chapitre facteurs de risques), mais aussi par le vieillissement de la population et l'amélioration du dépistage.

La prévalence du diabète méconnu donc non diagnostiqué serait de l'ordre de 1%, celle du diabète connu et non traité de 0,6%.

Le diabète de type 2 touche majoritairement les sujets de plus de 45ans ; plus l'âge s'élève et plus la prévalence augmente : 0,4% entre 0-44 ans ; 6,3% entre 45-64ans et 14,8% pour les plus de 75ans. Le sexe ratio (nombre d'hommes diabétiques traités/ nombre de femmes diabétiques traitées) est de 1,4.

La prévalence du diabète diagnostiqué (traité pharmacologiquement ou non traité) est respectivement 2,5 à 3 fois plus élevée chez les hommes et les femmes en surpoids (obésité exclue) et 5,5 à 6 fois plus élevée chez les hommes et femmes obèses par rapport à ceux et celles de corpulence normale.

En France, l'étude ENTRED (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) réalisée en deux temps entre 2001- 2003 puis entre 2007-2010 a permis de caractériser l'état de santé et la qualité des soins délivrés aux patients diabétiques français ainsi que d'en suivre les évolutions (au travers d'enquêtes menées auprès des patients eux-mêmes et de leurs médecins) [13]. Elle a également eu pour objectif d'analyser l'impact des complications cardiovasculaires sur les causes de mortalité. De plus, les études ENTRED ont permis de fournir des données épidémiologiques importantes grâce à l'apport complémentaire des données issues des caisses primaires d'assurance maladie.

Lors de la seconde étude ENTRED (2007-2010), seules les personnes de plus de 18 ans, bénéficiaires de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ou du régime social des indépendants, avec au moins trois remboursements d'antidiabétiques au cours des 12 derniers mois, pouvaient être incluses.

Les patients diabétiques de type 2 étaient identifiés par l'absence des critères suivants : traitement par insuline en 2007, diagnostic d'un diabète avant l'âge de 45 ans, ou traitement par insuline débuté moins de deux ans après le diagnostic. Trois mille huit cent quatre-vingt-quatorze patients diabétiques de type 2 ont ainsi été identifiés.

Ces patients étaient souvent âgés (65 ans en moyenne et près d'un quart avait plus de 75 ans), diagnostiqués comme diabétiques depuis 11 ans (presque tous les patients étaient pris en charge à 100% pour affection longue durée) et plus défavorisés que la population générale (le revenu mensuel pour leur foyer était inférieur à 1.200 euros pour 34% d'entre eux, et des difficultés financières étaient déclarées par plus de la moitié des patients).

Le diagnostic du DT2 a été découvert pour plus des deux tiers des patients (67%) à l'occasion d'un bilan sanguin, pour 18% à l'occasion de symptômes évocateurs, et pour 15% d'entre eux suite à la découverte d'une complication (données issues d'ENTRED 2007-2010 rapportées par la HAS).

Les résultats ont montré une nette amélioration de la prise en charge du diabète de type 2 avec par exemple le fait que pour contrôler l'équilibre glycémique, les trois dosages recommandés de l'HbA1c (au cours de l'année) étaient réalisés par un

peu moins de la moitié des patients (44% ; ce chiffre était en nette augmentation en comparaison à 2001), et presque tous les patients (90%) ont eu au moins un dosage remboursé dans l'année. Par conséquent, la surveillance de l'équilibre glycémique était améliorée : Comparée à 2001, l'hémoglobine gluquée (HbA1c) était réduite de 0,3%, atteignant ainsi la valeur moyenne de 7,1%.

Un constat important a pu être fait à l'issue des données des études ENTRED ; en effet, les complications du diabète sont fréquentes (cf. chapitre complications), mais insuffisamment dépistées [INVS.ENTRED. Le Diabète en France.26 novembre 2007].

Le risque vasculaire des personnes diabétiques est élevé mais peut-être mieux contrôlé ; la qualité du suivi s'améliore, mais d'importants progrès sont encore attendus notamment dans le dépistage et le traitement des complications du diabète, le renforcement de la prise en charge éducative des patients (conseils hygiéno-diététiques), contrôle de la pression artérielle, de l'HbA1c.

De plus, il apparaît nécessaire d'améliorer la coordination du parcours de soins entre les différents soignants (médecin généraliste, diabétologue, professionnels paramédicaux tels que les diététiciens et le personnel infirmier

Les améliorations de la prise en charge médicale du diabète constatées par l'enquête Entre 2007 ont un coût. Les remboursements versés par l'Assurance maladie aux personnes diabétiques (pour leur diabète ou d'autres maladies) sont estimés à **12,9 milliards d'euros en 2007**. Cette somme se répartit en 5 milliards pour l'hospitalisation, 3,3 milliards pour les médicaments, 1,2 milliards pour les soins infirmiers (en augmentation), 0,9 milliards pour les honoraires médicaux. Ces remboursements ont augmenté **entre 2001 (7,3 milliards)** et 2007, de 5,6 milliards en euros constants, principalement en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète (3,95 % de la population de tous âges, vivant en France) [Kusnik-Joinville et al, BEH 2008], de la croissance de +38 % des dépenses de pharmacie (médicaments, auto surveillance glycémique et matériel de soins), des transports et déplacements remboursés (+56 %) et de l'augmentation du nombre de diabétiques entrant en dialyse (+53 % des coûts de dialyse).

L'augmentation des remboursements et les montants élevés de ceux-ci s'expliquent par une augmentation du nombre de malades, de l'intensification du suivi et des traitements .Les principaux facteurs associés à ces montants élevés sont : l'âge, le traitement par insuline et la présence de comorbidités.

Ainsi, face à la progression des couts pour la collectivité, il devient indispensable d'améliorer l'efficacité du traitement du diabète pour en diminuer la morbi-mortalité ; il s'agit là d'un enjeu majeur de santé publique.

D) Etiologie et Facteurs de risque du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie complexe et multifactorielle, résultat de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau 6.

Le diabète de type 2 résulte de l'association de plusieurs gènes de prédisposition dont l'expression dépend de nombreux facteurs environnementaux au premier rang desquels, la consommation excessive de sucres rapides, de graisses saturées avec à la clé un risque de surpoids et d'obésité (définie par un indice de masse corporelle $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), et la sédentarité (absence d'activité physique).

Ainsi, si on ne peut influencer sur les facteurs génétiques on peut agir sur les deux principaux facteurs de risques que sont le surpoids et la sédentarité par une modification des habitudes de vie d'où la notion de prévention du diabète de type 2 et de la notion de dépistage en fonction de ces mêmes facteurs de risque et ceci afin de prendre en charge au plutôt la maladie d'autant plus que cette dernière reste le plus souvent asymptomatique pendant plusieurs années.

La présence de deux ou plus de ces facteurs de risque peut justifier un dépistage :
• Age ≥ 45 ans • Obésité ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) • Anamnèse familiale de diabète de type 2 (parenté de 1^{er} degré)
La présence d'un seul de ces facteurs peut justifier un dépistage :
• Age ≥ 55 ans • Antécédents de valeur anormale de glycémie (intolérance au glucose ou perturbation de la glycémie à jeun) • Pour les femmes : antécédent de diabète gestationnel, accouchement d'un bébé $> 4 \text{ kg}$ (macrosomie), syndrome des ovaires polykystiques
Autres facteurs de risque :
• Sédentarité • Origine ethnique (asiatique, africaine, Amérique centrale, etc.)

Tableau 6 : Facteurs de risque du DT2 d'après la Revue médicale suisse n°22 juin 2005 (adapté de ADA Screening for type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004 ; 27 (suppl 1) : s 11-4.

Aux facteurs de risque du tableau 6, il faut rajouter d'autres facteurs comme la pression artérielle ($\geq 140/90$ mm Hg) ou une HTA traitée, une dyslipidémie (γ TG $\geq 2,5$ g/l) et baisse du HDLcholesterol $\leq 0,35$ g/l) ou une dyslipidémie traitée.

L'influence de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition du diabète de type 2 (DT2) a été illustrée par une étude qui a comparé la prévalence de la pathologie et de l'obésité dans deux groupes d'indiens Pimas, ceux implantés en Arizona (milieu urbain) qui ont la prévalence la plus élevée au monde de DT2 (38%) ainsi que celle de l'obésité à ceux vivant toujours au Mexique dans une zone de montagne (mode de vie ancestral) qui ont une prévalence d'apparition du DT2 et d'obésité bien moindre (6%). L'activité physique des indiens du Mexique, était aussi plus importante que pour les indiens d'Arizona [14].

Cette étude d'observation laisse à penser que le mode de vie (apports caloriques riches en lipides, sédentarité) joue probablement un rôle plus important que la prédisposition génétique dans le déterminisme du diabète de type 2 [14].

L'obésité constitue un lien entre mode de vie et DT2, surtout en cas de répartition abdominale des graisses ; la croissance galopante de l'obésité à travers le monde est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du DT2.

Avec l'obésité, le vieillissement constitue l'autre facteur de risque majeur de développer un DT2 dans la mesure où un allongement de l'espérance de vie est constaté dans toutes les populations : en France un patient diabétique de type 2 sur 2 a plus de 65ans et 1 sur 4, plus de 75 ans. Enfin, l'autre facteur majeur déterminant de survenue d'un DT2 est comme nous l'avons vu précédemment la modification du mode de vie avec une diminution de l'activité physique ainsi que des modifications des comportements alimentaires (alimentation riche en lipides).

Les facteurs de risque de survenue du DT2 que sont l'obésité et le vieillissement sont directement liés à la physiopathologie du DT2, laquelle permettra de mieux comprendre par quels mécanismes les facteurs de risque vont conduire un sujet à devenir diabétique.

E) Physiopathologie du DT2

L'étude des mécanismes physiopathologiques du DT2 a largement évolué ces dernières années : ce n'est pas le « petit diabète » que l'on pensait autrefois, ni même sans doute le résultat des seuls excès alimentaires. Il s'agit en effet d'une pathologie responsable de complications graves notamment cardiovasculaires

(comme nous le verrons plus loin dans ce mémoire), impliquant des mécanismes physiopathologiques complexes.

Le DT2 résulte de la conjonction d'une insulino-résistance (définie comme une moindre sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline) et d'un défaut de la sécrétion du pancréas endocrine lequel conduit à un déficit sécrétoire en insuline et à une hypersécrétion de glucagon (hormone hyperglycémisante responsable notamment de la production de glucose par le foie);

L'insulino-résistance, marqueur de surcharge pondérale et de la sédentarité apparaît comme un processus préalable à la survenue du DT2, la normoglycémie étant maintenue dans un premier temps par une « hyper insulinémie » compensatrice, puis dans un second temps le pancréas n'arrive plus à fournir l'insuline nécessaire à l'homéostasie glucidique (« épuisement » du pancréas). Mais en réalité, le déficit insulinosécrétoire de la cellule beta pancréatique est précoce et on pense qu'il préexiste même probablement à l'insulino-résistance et qu'il est aggravé par celle-ci [15].

Il faut souligner que les 2 mécanismes majeurs que sont l'insulino-résistance et l'insulinopénie vont continuer d'évoluer tout au long de la vie du patient diabétique de type 2, conduisant à une aggravation constante des processus sous-tendant la maladie.

Les autres anomalies impliquées dans la survenue du diabète de type 2 concernent l'effet incrétine qui sera abordé en détail au chapitre concernant les traitements du DT2 puisqu'il est impliqué directement dans la mise au point de la classe thérapeutique étudiée dans cette thèse à savoir, les inhibiteurs de la DPP4.

Néanmoins pour préciser notre propos, on peut dire ici qu'il s'agit de l'implication d'hormones intestinales dites incretines (la plus importante étant le GLP1), lesquelles sont sécrétées au cours des repas et dont l'action va potentialiser la sécrétion d'insuline et freiner celle du glucagon ; il est maintenant clairement établi qu'il existe une altération de la sécrétion du GLP1 chez les patients diabétiques de type 2. Les conséquences de cette constatation seront abordées au chapitre consacré à l'étude de l'effet incrétine.

Afin de mieux comprendre la physiopathologie du DT2, il est nécessaire de faire un bref rappel physiologique concernant l'insuline et les organes cibles de celle-ci impliqués dans l'homéostasie glucidique.

E-1 Rappels sur la physiologie de l'homéostasie glucidique

(Les données exposées dans ce chapitre sont issues des traités de Diabétologie de Perlemuter(2003) et de Grimaldi (2009)).

La glycémie de l'homme doit être maintenue dans des limites assez strictes (valeurs normales entre 0,8g/l et 1,2g/l) et ceci afin d'éviter les troubles liés à l'hypoglycémie (à court terme : perte des fonctions cognitives, léthargie, convulsions, coma et risque de décès par manque de glucose pour le cerveau)

ainsi que les troubles liés à l'hyperglycémie qui eux se manifesteront à long terme. Il y a un équilibre entre le taux de glucose circulant au niveau sanguin et le glucose capté par les tissus de l'organisme afin de fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement de nos cellules.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle est synthétisée et sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine ; il s'agit d'une hormone polypeptidique dont la sécrétion est régulée par les nutriments d'une part et par les hormones d'autre part.

- Sécrétion d'insuline

Le glucose est l'agent insulino-stimulant le plus puissant parmi tous les nutriments, il induit une sécrétion d'insuline en 2 phases : une phase précoce avec un pic rapide et intense qui dure environ 3 minutes, puis une seconde phase durable et ascendante qui tend vers un plateau.

Concernant la régulation hormonale, nous distinguerons les hormones stimulatrices : le glucagon, les incrétines (plus particulièrement étudiés plus loin dans cette première partie), puis les hormones frénatrices de la sécrétion d'insuline : l'insuline elle-même (rétrocontrôle), l'adrénaline par le biais des récepteurs α adrénergiques, la somatostatine.

Comme de nombreuses hormones, l'insuline est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile comprenant tout d'abord des pics de haute fréquence toutes les 5 à 10 minutes (propriété intrinsèque de la cellule beta), puis des oscillations plus amples et plus lentes toutes les 60 à 120 minutes [16] ;

- Effets métaboliques de l'insuline

Elle permet le captage du glucose par les tissus adipeux et musculaire via les transporteurs du glucose GLUT4 insulino-dépendants; dans les muscles, elle stimule la formation de glycogène (forme de stockage du glucose ainsi mis en réserve).

Au niveau du foie, l'insuline inhibe la production hépatique du glucose par 2 mécanismes : stimulation de la synthèse du glycogène et diminution de la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques effectué à 90% par le foie chez l'homme).

Ses effets sont contrecarrés par les hormones contre-régulatrices (glucagon et catécholamines type adrénaline) lesquelles sont sécrétées durant un stress, une hypoglycémie ou un jeûne pour restaurer une normoglycémie.

L'insuline intervient également dans le métabolisme lipidique et protéique dans le sens d'une lipogenèse d'une diminution de la lipolyse et de la synthèse des protéines.

- Rôle du Glucagon dans l'homéostasie glucidique

Il s'agit d'une hormone polypeptidique hyperglycémisante sécrétée par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Le gène du glucagon code en fait pour une prohormone le pro glucagon dont la maturation conduira à la production du glucagon par le pancréas et au GLP1 (*Glucagon Like Peptide*) une des principales hormones incrétines au niveau intestinal.

La régulation de sa sécrétion obéit au même schéma que celle de l'insuline mais en quelque sorte en miroir quant à l'action du glucose ; après un repas riche en glucides, la sécrétion de glucagon est inhibée par de fortes concentrations en glucose et par l'insuline. En dehors des repas ou lors d'un jeûne, la baisse du taux de glucose sanguin stimule la sécrétion de glucagon lequel va exercer une action hyperglycémisante en agissant au niveau hépatique par le biais d'une activation de la glycogénolyse et inhibition de synthèse du glycogène ainsi que par l'activation de la néoglucogenèse ; de plus le glucagon a un effet insulino-sécréteur.

Ainsi, le rapport glucagon / insuline est primordial dans la régulation des métabolismes énergétiques.

- Rôle du foie dans le métabolisme glucidique

Le foie est l'un des organes essentiels à la régulation de la glycémie ; il est en effet capable de stocker ou de libérer du glucose dans le sang en fonction des besoins de l'organisme.

Pour cela, il est capable de :

- 1 de capter le glucose circulant (par des transporteurs type Glut2 insulino-indépendants) et de le stocker sous forme de glycogène, c'est la glycogénogenèse.
- 2 de mobiliser ce même glucose à partir des réserves en glycogène, c'est la glycogénolyse et de libérer ce même glucose dans la circulation sanguine.
- 3 de transformer des substrats non glucidiques en glucose (notamment des acides aminés) c'est la néoglucogenèse.

Ainsi, lors d'un repas la captation du glucose par le foie augmente et lui permet de le stocker sous forme de glycogène de plus, la production de glucose par le foie diminue ; en période post absorptive (période qui suit la période postprandiale), la production de glucose par le foie est essentielle au maintien de la glycémie dans les valeurs physiologiques (0,8 à 1,2g/l) et s'effectue grâce à la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

E-2 L'insulinorésistance dans le diabète de type 2

Elle se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux. Dans la très grande majorité des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, conséquence directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG) ; on parle de gluco-lipotoxicité [17].

Chez le diabétique de type 2, le tissu adipeux est résistant à l'action de l'insuline et ceci se traduit par une libération accrue d'acides gras libres lesquels libérés dans le plasma sont véhiculés vers le foie et les muscles ; cet apport excessif (captation) des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline, empêchant ainsi la cascade de réactions aboutissant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose : il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (contribuant à l'hyperglycémie post-prandiale caractéristique du DT2), une diminution de synthèse de glycogène par le muscle et une augmentation de la lipolyse par le tissu adipeux.

L'augmentation du taux d'acides gras libres a aussi pour conséquence une diminution de la sécrétion beta pancréatique par un mécanisme de lipotoxicité.

Il faut aussi préciser que le tissu adipeux sécrète aussi des hormones (adipokines) comme la leptine et l'adiponectine impliquées dans la physiopathologie du diabète de type 2 : l'adiponectine va de façon physiologique augmenter la β oxydation des AG et l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire ; or chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale, le taux d'adiponectine est diminué.

Enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF α : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine 6) lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire.

E-3 Défaut de sécrétion du pancréas endocrine

Dans la physiopathologie du diabète de type 2, on retrouve des anomalies sécrétoires au niveau du pancréas endocrine qui se traduisent à deux niveaux : un déficit insulinosécrétoire par les cellules β d'une part et d'autre part une hypersécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas endocrine [18]

a) Anomalies de la sécrétion d'insuline

Chez les sujets prédisposés au DT2, on constate une incapacité de la cellule β à compenser la résistance à l'insuline en augmentant l'insulinosécrétion, ce qui conduit à une augmentation progressive de la glycémie (production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins de l'organisme) ; en effet, dans un

premier temps la normoglycémie est maintenue par une hyperinsulinémie compensatrice, puis par la suite le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie des métabolismes insulino-dépendants.

Ainsi, l'hyperglycémie s'installe et l'insulino-sécrétion va décliner avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité qui va s'exercer sur la masse β cellulaire pancréatique.

Le défaut d'insulino-sécrétion est la conséquence d'un dysfonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans plus ou moins associé à une diminution de leur nombre (altérations lésionnelles et fonctionnelles des cellules β).

Le déficit de sécrétion de l'insuline est une anomalie qui apparaît de façon précoce dans le DT2, au stade de l'hyperglycémie modérée (ou non diabétique) à jeun et de l'intolérance au glucose ; son origine est héréditaire (génétiquement transmis) et /ou congénital.

- Anomalies fonctionnelles de l'insulinosécrétion

L'altération de la sécrétion d'insuline se traduit dans le DT2 par une diminution de la réponse sécrétoire (suite à l'ingestion d'un repas) avec la perte du pic précoce de l'insulinémie et la phase tardive de l'insulinosécrétion est réduite et retardée dans le temps ; il s'agit là **d'anomalies de la cinétique** de sécrétion auxquelles s'ajoutent la disparition du caractère oscillatoire de celle-ci c'est-à-dire **la perte de la pulsativité** de la sécrétion basale d'insuline, laquelle pourrait avoir un rôle délétère sur les îlots β pancréatiques en déclenchant des signaux d'apoptose cellulaire.

On observe également lors de ces anomalies, une augmentation du rapport pro insuline/insuline, la pro insuline étant un précurseur de l'hormone active et elle n'a qu'une faible activité biologique : on peut donc dire qu'il y a une insulino-pénie franche (à l'état basal et après une charge en glucose) dans le DT2 ;

La perturbation de la sécrétion insulinoïque peut s'expliquer par le rôle délétère des AG mais aussi par celui de la glucotoxicité (rôle toxique de l'hyperglycémie chronique) sur la masse β pancréatique.

- Perte de la masse cellulaire β

Chez les patients DT2, la masse cellulaire β est diminuée, cette perte cellulaire est précoce, déjà amorcée lors de la découverte du diabète ; une apoptose excessive ou accélérée en serait responsable avec une surexpression des gènes de la balance pro-apoptotique, celle-ci étant amplifiée par l'hyperglycémie et la dyslipidémie.

On a mis en évidence grâce à l'étude UKPDS que la capacité résiduelle d'insulinosécrétion des patients diabétiques de type 2 était déjà réduite de 50% au moment du diagnostic du DT2 [19].

b) Hypersécrétion de glucagon

De nombreux travaux ont montré que la sécrétion de glucagon est anormale chez le sujet DT2 : la suppression de sa sécrétion en réponse à une hyperglycémie est inférieure à la normale ; en effet rappelons que chez un sujet normal la sécrétion de glucagon est fortement inhibée par l'élévation de la glycémie et/ou de l'insulinémie.

Dans le DT2, il existe une hyperglucagonémie relative dont les conséquences le maintien d'une production élevée de glucose par le foie à la fois à jeun et en situation postprandiale, ceci contribuant fortement au déséquilibre glycémique des patients DT2.

Les anomalies à l'origine de cette hypersécrétion sont probablement liées à une perte de sensibilité des cellules α aux signaux insuliniques et glycémiques soulignant que la cellule α est une autre composante de la résistance à l'insuline.

De plus, il faut souligner que l'hyperglucagonémie du DT2 est en partie expliquée par le déficit sécrétoire en GLP1, l'une des hormones incrétines dont l'action physiologique est entre autre d'inhiber la sécrétion de glucagon et dont le taux est diminué en cas de DT2.

Ce dernier point est particulièrement important car l'obtention de concentrations sériques de GLP1 de niveau physiologique (par les médicaments inhibiteurs de la DPP4 objets de ce mémoire) ou pharmacologiques (médicaments analogues du GLP1), est une piste thérapeutique importante chez le diabétique de type 2 pour réduire l'hyperglucagonémie et ses effets sur la production hépatique trop élevée de glucose.

E-4 Anomalies physiopathologiques de l'effet incrétine dans le DT2

Ce point précis sera étudié en détail au chapitre consacré à l'étude des incrétines et à l'effet incrétine au chapitre 2 de cette première partie ; comme évoqué précédemment, il existe une implication des hormones incrétines dans la pathologie diabétique, dans la mesure où nous le verrons, l'effet incrétine est diminué chez le sujet diabétique de type 2.

Une fois enclenché le DT2 est à l'origine d'un cercle d'auto – aggravation, cercle vicieux car l'hyperglycémie chronique installée entraîne une aggravation de la diminution de l'insulinosécrétion ; de plus le vieillissement s'accompagne physiologiquement d'une légère baisse des capacités insulinosécrétoires et surtout d'une augmentation de l'insulinorésistance musculaire.

E-5 Description des altérations glycémiques du DT2 et de leurs mécanismes

Chez le sujet normal, la glycémie à jeun (GAJ) est d'environ 1g/l et les pics postprandiaux dépassent rarement 1,4g/L. Dans le DT2, les anomalies peuvent concerner à la fois les glycémies pré et postprandiales. Il faut préciser que la période postprandiale concerne en fait une période de 4 heures après l'ingestion d'un repas.

Les glycémies préprandiales sont majorées dans le DT2 et ceci de façon en générale proportionnelle au déficit de l'insulinosécrétion ; les taux d'insulinémie à jeun et préprandiaux sont souvent dans la zone normale : l'élévation de la glycémie à jeun et en période préprandiale est donc liée à une inadéquation entre la résistance à l'insuline des tissus périphériques et la capacité insulinosécrétoire du patient diabétique ; ce dernier a donc une baisse de l'insulinosécrétion relative même si cette dernière est conservée en valeur absolue à l'état basal.

Après les repas, les hyperglycémies sont plus amples et plus longues chez les sujets diabétiques par rapport à un sujet non diabétique ; dans le DT2, la sécrétion d'insuline en période postprandiale est réduite et retardée, le glucagonémie n'est pas diminuée et la production hépatique du glucose n'est pas freinée : c'est ce phénomène qui est responsable de la majoration de l'hyperglycémie postprandiale chez le diabétique de type 2[20].

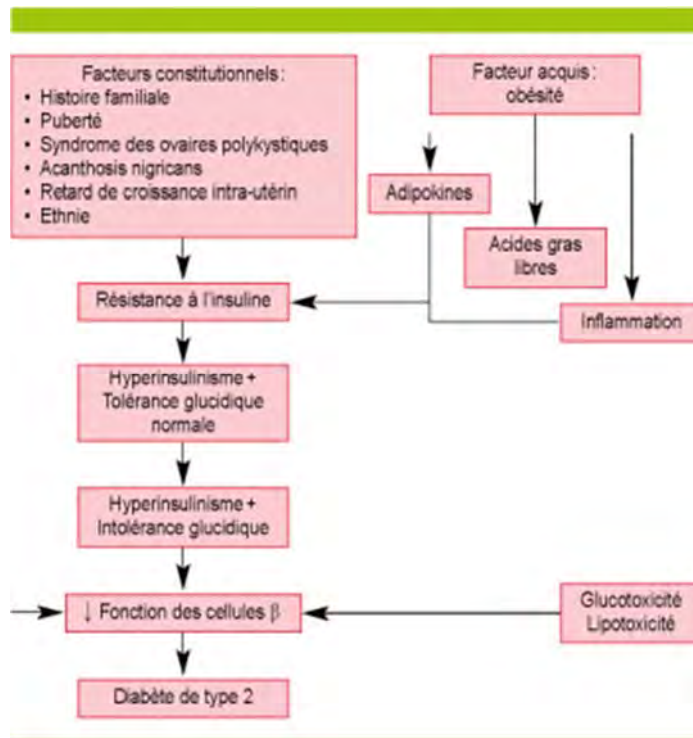
L'apparition des désordres glycémiques se fait en réalité selon une certaine chronologie : en effet dans un premier temps la détérioration du profil glycémique porte surtout sur la GPP (glycémie postprandiale) alors que la GAJ et préprandiale restent voisines de la normale, puis lors de la progression de la pathologie c'est l'ensemble du profil glycémique qui se détériore avec notamment la survenue d'une hausse de la glycémie en fin de nuit (phénomène de l'aube).

Le diabète de type 2 est une pathologie multifactorielle où coexistent 2 anomalies que sont la défaillance sécrétoire en insuline ainsi qu'une entrave à l'action de cette dernière c'est-à-dire l'insulinorésistance. La contribution relative de chacune de ces anomalies varie probablement d'un patient à l'autre ; des défauts génétiques sous-tendent certainement ces deux anomalies de la pathogénie du DT2 et ils sont amplifiés par des facteurs environnementaux : la sédentarité qui aggrave l'insulinorésistance et la diététique qui elle va influencer sur l'insulinorésistance et sur l'insulinopénie (alimentation riche en graisses).

Ainsi la conjonction d'une prédisposition génétique et de facteurs liés à notre mode de vie est susceptible de conduire un sujet à développer un diabète de type 2. La figure 2 illustre les mécanismes physiopathologiques du DT2.

Il est important de souligner que la physiopathologie du DT2 se situe au cœur d'un ensemble d'anomalies métaboliques que sont un surpoids ou une obésité androïde (excès de masse grasse située de préférence au niveau abdominal), une élévation de la pression artérielle, une anomalie des lipides sanguins.

Ces anomalies associées aux anomalies de la régulation glycémique vont être responsables des complications cliniques du DT2 et à la morbi mortalité importante qui en résulte, c'est pourquoi et nous le verrons au chapitre objectifs du traitement, il est important d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques du DT2 afin de prévenir, retarder ou de contrôler au mieux ces complications et d'en réduire la morbi-mortalité.



PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2

(D'après Gungor N, et al. Insulin resistance, beta-cell failure, or both ? Diabetes Care 2005; 28:638-44 ;)

Il est maintenant admis que le diabète de type 2 résulte d'une incapacité de la cellule beta pancréatique à sécréter suffisamment d'insuline au bon moment c'est à dire précocement au cours du repas, pour compenser l'apparition ou l'aggravation d'une insulino-résistance. Il s'y associe une augmentation de la production hépatique de glucose à jeun et qui est insuffisamment freinée au cours des repas ; ces anomalies de la production hépatique du glucose résultent d'une part de la résistance hépatique à l'action de l'insuline, et d'autre part de l'hyperglucagonémie qui est associée au diabète de type 2.

L'altération de la sécrétion d'insuline est considérée comme le principal responsable de la détérioration du contrôle glycémique au cours du temps.

F Complications chroniques du DT2

L'hyperglycémie associée aux autres anomalies métaboliques vues précédemment va entraîner lors du diabète de type 2 non traité ou mal équilibré des complications cliniques à court terme (aigues) et à plus ou moins long terme (chroniques), ces dernières étant responsables d'une morbi-mortalité importante : en effet le fait d'être diabétique expose à un risque accru de décès, particulièrement de causes cardiovasculaires (première cause de mortalité du DT2) et par cancer, par comparaison à la population générale non diabétique [21].

On retrouve notamment d'après les analyses des études d'ENTRED, un taux de mortalité (ratio standardisé de mortalité) de 44% plus élevé chez les diabétiques par comparaison aux non-diabétiques, avec, dans toutes les classes d'âge (de 0 à 89 ans), un ratio de mortalité supérieur chez les femmes à celui des hommes [22].

L'espérance de vie d'une personne diabétique de type 2 à partir de 50 ans est réduite d'environ 5 ans par rapport à une personne indemne de la maladie.

Nous n'aborderons pas les complications aiguës du DT2 (coma hyperosmolaire, acido-cétosique lesquels survenant en cas de décompensation hyperglycémique) ni les pathologies infectieuses dont la fréquence est augmentée (infections urinaires, mycoses entre autres).

Le dépistage et le traitement des complications chroniques du DT2 est un enjeu majeur dans le traitement de la pathologie, car celle-ci est évolutive, silencieuse car asymptomatique pendant plusieurs années et lors du diagnostic du DT2, certaines complications sont déjà présentes (atteinte ophtalmologique avec la rétinopathie diabétique cf. chapitre correspondant) ;

Ces complications correspondent en fait à une atteinte vasculaire qui va toucher l'ensemble des vaisseaux de l'organisme, elles vont se mettre en place de manière insidieuse sur plusieurs années et sont la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais aussi des autres facteurs de risques vasculaires associés au DT2 (dyslipidémie, HTA).

On distingue les complications macroangiopathiques (atteinte des vaisseaux artériels d'un calibre $\geq$ à 200 microns) qui constituent en fait les complications cardiovasculaires du DT2, et les complications microangiopathiques concernant l'atteinte vasculaire de la microcirculation au niveau rénal (néphropathie), ophtalmique (rétinopathie) et l'atteinte de micro vaisseaux irrigant les nerfs (neuropathie).

Concernant le rôle de la glycémie on peut dire que l'hyperglycémie chronique est la force motrice de ces complications, de façon majeure pour les complications microangiopathiques et de façon importante, au même titre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme, pour les complications macroangiopathiques (+++).

F-1 La macroangiopathie

La macroangiopathie est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et celles des membres inférieures. Elle est à l'origine de complications cardiovasculaires qui sont le problème majeur des diabétiques de type 2 puisque près de trois quart d'entre eux vont mourir d'une cause cardiovasculaire. Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'homme et par 4 à 5 chez la femme.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel [23].

- risque coronarien multiplié par 2 à 4 (les infarctus du myocarde sont plus fréquents et plus graves dans le DT2 par rapport à la population générale)
- risque d'accident vasculaire (AVC) ischémique multiplié par 1,5 à 2 ;
- risque d'artériopathie oblitérante (AOM) des membres inférieurs multiplié par 5 à 10.

La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

La physiopathologie de la macroangiopathie associe un processus accéléré d'athérosclérose lequel est potentialisée par l'hyperglycémie du DT2, ce qui va conduire à un vieillissement de la paroi artérielle (souffrance endothéliale).

Par ailleurs les facteurs de risque classiques de la maladie coronaire (HTA, dyslipidémies, obésité abdominale, tabagisme) se retrouvent avec une fréquence accrue dans le DT2 et leur pouvoir pathogène est supérieur à celui de la population générale ; ce sont l'ensemble de ces facteurs associés à l'hyperglycémie qui conduisent à la macroangiopathie diabétique. On comprend mieux ainsi la notion de prise en charge globale de la pathologie diabétique dont la mesure où il apparaît nécessaire d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques responsables de la survenue de la macroangiopathie facteur de risque majeur de la mortalité liée au DT2 ; certains de ces facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA, interviennent également dans la survenue de la microangiopathie comme nous le verrons plus loin.

D'un point de vue clinique, on distingue plusieurs pathologies cardiovasculaires consécutives à la macroangiopathie.

a) Coronaropathie et insuffisance cardiaque

La maladie coronarienne est la première cause de mortalité chez les patients DT2. L'atteinte coronarienne peut se manifester par l'ischémie myocardique silencieuse (angor), elle se définit comme une anomalie électrographique (et/ou scintigraphique et/ou échographique), silencieuse et transitoire observée à l'occasion d'un stress chez un sujet dont l'ECG de repos est strictement normal, sa prévalence est élevée quand d'autres facteurs de risques cardiovasculaires sont associés au diabète. Une des caractéristiques chez le diabétique est la grande fréquence (de l'ordre de 30 %) de l'ischémie myocardique silencieuse, beaucoup plus élevée que chez le non-diabétique (risque multiplié par 3) [24] ; elle est associée à la survenue d'un accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde).

Son dépistage chez les sujets diabétiques à risque du fait de son caractère silencieux et grave est nécessaire, l'électrocardiogramme de repos n'a aucune valeur diagnostique quand il est normal, il doit néanmoins être réalisé au moins une fois par an chez tous les sujets diabétiques afin de déceler un infarctus du myocarde passé inaperçu.

Le dépistage s'effectue une fois par an chez les sujets diabétiques qui ont le score de risque cardiovasculaire qui est le plus élevé (prenant en compte notamment l'âge (≥ 60 ans) et l'ancienneté du diabète (connu depuis plus de 10 ans) ainsi que les facteurs de risque comme le tabagisme, l'HTA, la dyslipidémie) par des examens non invasifs (épreuve d'effort plus ou moins couplée à une scintigraphie myocardique ou une échocardiographie de stress), mais l'examen de référence pour affirmer le diagnostic de coronaropathie ischémique est la coronarographie, examen invasif, qui permet de visualiser le nombre et le siège des sténoses.

L'ischémie coronarienne est grave (lésions de sténoses souvent diffuses) et on comprend que le pronostic après un infarctus en cas de diabète soit plus mauvais que dans la population générale avec une augmentation de la mortalité précoce ou tardive (en général multipliée par 2). D'après les résultats d'ENTRED 2007, 16,7% des DT2 ont un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde et 13,9% ont eu une revascularisation coronarienne [31].

L'insuffisance cardiaque est aussi une pathologie plus fréquente en cas de diabète, elle est une conséquence des anomalies coronariennes responsables de multiples infarctus du myocarde passés inaperçus, et de l'HTA ; sa prévalence est multipliée par 2 chez l'homme et par 5 chez la femme par rapport aux non – diabétiques. Son diagnostic est posé par la clinique mais surtout par l'échocardiographie doppler. Elle est liée à la fois à la coronaropathie mais aussi à l'atteinte microangiopathique cardiaque responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche.

b) Atteinte carotidienne

Celle-ci est responsable de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), plus fréquents chez les diabétiques et favorisés par la coexistence d'une HTA. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC. Le diabète multiplie le risque d'AVC par 2 chez l'homme et par 3 chez la femme ; la prévalence des AVC dans le DT2 a été estimée à 5% en France (chiffres ENTRED 2007).

Ainsi, une auscultation annuelle des carotides est indispensable pour déceler cette atteinte carotidienne ; de plus on effectuera une échographie doppler des carotides en cas de symptomatologie évocatrice d'AIT (accident ischémique transitoire) à l'interrogatoire. Pour certains, elle sera systématique tous les 2 à 3 ans si le risque cardiovasculaire est élevé (en particulier si une HTA est associée). Dans ce cas, il semble utile de disposer d'une mesure de l'épaisseur intima-média, dont il est démontré qu'elle apporte un éclairage valide sur l'état des autres artères périphériques, et notamment des artères coronaires.

c. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Elle est là encore plus fréquente (20 à 40 fois plus par rapport aux non – diabétiques), précoce et grave chez le sujet diabétique, et elle reflète l'atteinte vasculaire globale de l'organisme ; l'atteinte obstructive des artères des membres inférieurs est égale dans les 2 sexes ; une atteinte vasculaire périphérique infra clinique ou clinique est un facteur de mauvais pronostic car la majeure partie des patients vont décéder d'une cause cardiaque. Les lésions sont favorisées par le tabagisme et leur association à la neuropathie diabétique explique le caractère fréquemment indolore de l'artérite et le retard au diagnostic.

La palpation des pouls distaux, l'examen des pieds, la recherche de symptômes de claudication (douleur à la marche) doit être systématique chez le patient diabétique , en effet les patients sont souvent asymptomatiques car seuls 50% d'entre eux présentent une claudication intermittente ; le diagnostic clinique d'AOMI se fait sur la perte d'au moins 2 pouls distaux mais il repose également sur la réalisation d'un écho-doppler artériel ou sur la mesure de l'indice de pression systolique (IPS) cheville/bras : c'est le rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au bras et celle mesurée à la cheville (avec une sonde doppler pour mesurer la pression occlusive, ou plus simplement avec un appareil de mesure automatique de la pression artérielle), chez un patient en décubitus parfait ; une valeur supérieure à 0,9 est rassurante, inférieure à 0,7 elle oriente vers une artériopathie, intermédiaire de l'artériopathie probable. Des valeurs supérieures à 1,1 évoquent une rigidité artérielle excessive aux membres inférieurs (médiacalcose) et ne permettent pas de conclure sur la présence ou non de sténoses ;

F-2 La micro angiopathie

Elle résulte de l'ensemble des conséquences de l'altération fonctionnelle et structurale de la microcirculation, c'est-à-dire l'altération de microvaisseaux qui est diffuse au cours du diabète mais dont l'expression clinique touche

préférentiellement la rétine (rétinopathie) et le rein (néphropathie) même si d'autres organes peuvent être atteints (peau, le cœur), de plus on y rattache la neuropathie (atteintes des fibres nerveuses) car leurs mécanismes pathogéniques sont voisins. C'est une pathologie spécifique du diabète.

Elle est liée essentiellement à l'hyperglycémie chronique entraînant une altération de la paroi des microvaisseaux dont la membrane basale va s'épaissir, ce qui va fragiliser leur paroi et entraîner un ralentissement du flux vasculaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire, source ultérieure d'hémorragies et d'exsudats ; on observe également une augmentation de la coagulabilité sanguine avec à terme un risque ischémique [25]. L'hypertension artérielle (HTA) joue un rôle également important dans la survenue et l'aggravation des lésions de la microangiopathie ainsi que des facteurs génétiques individuels qui eux sembleraient favoriser plus ou moins cette altération de la microcirculation. La microangiopathie se développe d'autant plus facilement que le diabète est ancien et que l'équilibre glycémique de la maladie est difficile à obtenir : en effet l'étude UKPDS a permis de démontrer que la réduction de 1% de l'HbA1c a permis une diminution des complications microvasculaires de l'ordre de 37% [25]. Le risque de microangiopathie est directement corrélé à la durée et à l'importance de l'hyperglycémie laquelle est reflétée par l'HbA1c%.

Il est ainsi prouvé que le contrôle de l'hyperglycémie permet de réduire les complications micro vasculaires (apparition et progression des lésions de micro angiopathie) mais celui de l'HTA semble tout aussi important.

a) La Rétinopathie diabétique (RD)

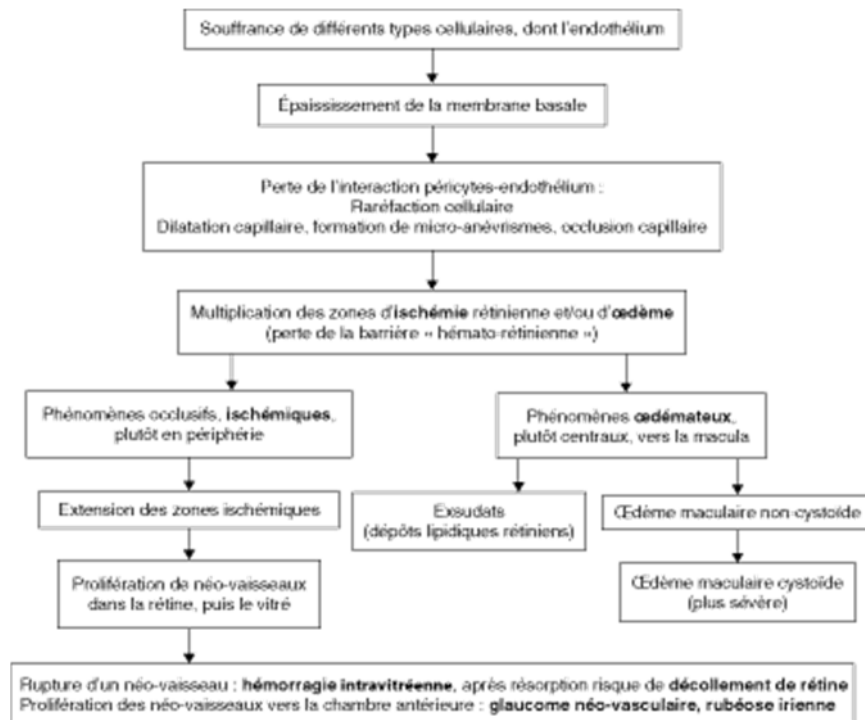
Elle est la conséquence de lésions vasculaires au niveau de la rétine, lesquelles sont causées par l'hyperglycémie chronique, elle est fréquemment présente au moment du diagnostic du DT2 (prévalence de 20% au moment du diagnostic), cette prévalence augmente avec la durée du d'évolution du diabète et le mauvais contrôle de la glycémie.

Elle évolue dans le temps suivant plusieurs stades de gravité croissante et il faut savoir qu'elle est la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans et son évolution est perfide car les signes fonctionnels sont tardifs (baisse acuité visuelle). D'après ENTRED 2007, 3,9% des DT2 ont déclaré avoir perdu la vue d'un œil et 16,6% avoir subi un traitement au laser [31].

Au niveau physiopathologique, on constate une dilatation et une occlusion des capillaires rétinien qui sont les premières lésions cliniquement décelables de la rétinopathie diabétique, aboutissant à deux phénomènes intriqués : perméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien et parallèlement occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne ; les phénomènes occlusifs et œdémateux évoluent de façon concomitante, les phénomènes œdémateux prédominant dans la région centrale de la rétine (la macula) et les phénomènes occlusifs affectant surtout la rétine périphérique [27]. L'ischémie rétinienne due à l'occlusion étendue des capillaires rétiniens, va entraîner une production réactionnelle de néo vaisseaux (production de facteurs de croissance type VGF) : on parle à ce stade de

rétinopathie proliférante ; à ce niveau peuvent survenir des complications de type hémorragies intra-vitréennes.

Physiopathologie de l'évolution de la rétinopathie diabétique [23]



(Schéma d'après le cours sur les Complications dégénératives et métaboliques du diabète

Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM)

La classification de la rétinopathie s'effectue en fonction des stades prolifératifs de la pathologie associés aux différents stades de la maculopathie diabétique (œdèmes) cf tableau 7.

Le risque à long terme des diabétiques de type 2 est moins celui d'une rétinopathie proliférante (20 % des patients) que celui d'un œdème maculaire (60 % des patients)

Rétinopathie diabétique (RD) non proliférante RD non proliférante minime RD non proliférante modérée RD non proliférante sévère ou RD pré-proliférante
Rétinopathie diabétique proliférante RD proliférante minime RD proliférante modérée RD proliférante sévère RD proliférante compliquée
À chaque stade, peut être associé un certain degré de maculopathie diabétique qui fait l'objet d'une classification séparée : Maculopathie œdémateuse Œdème maculaire focal ± exsudats Œdème maculaire diffus de la région centrale Œdème maculaire non cystoïde ou œdème maculaire cystoïde
Maculopathie ischémique

Tableau 7 : classification des stades de la rétinopathie selon l'ALFEDIAM

L'enjeu majeur du diagnostic précoce de la rétinopathie diabétique réside dans le maintien de la vision car le risque majeur est l'évolution vers la cécité ; ainsi le dépistage de la pathologie est fondamental : Il est recommandé pour le dépistage de réaliser un examen ophtalmologique dès le diagnostic du DT2, puis une fois par an afin d'examiner les points suivants :

- acuité visuelle ;
- pression intraoculaire (glaucome plus fréquent) ;
- cristallin (cataracte plus précoce) ;
- FO après dilatation ; (FO= fond d'œil) ou par rétinographie : ici le dépistage consiste en général à prendre 2 ou 3 photographies du fond d'œil (45°) sans dilatation pupillaire à l'aide de la rétinographie, un centré sur la macula, un autre centré sur la papille et un en temporal pour chaque œil. Les clichés peuvent être réalisés par un auxiliaire de santé mais sont toujours interprétés par un ophtalmologiste qui décide de la conduite à tenir en fonction de la sévérité de la RD. Dans le cadre de la surveillance annuelle d'un patient diabétique, l'examen du fond d'œil est réalisé par l'ophtalmologiste et les clichés du fond d'œil doivent être réalisés après dilatation pupillaire avec, si possible, plusieurs clichés permettant de couvrir une zone de rétine plus vaste que lors du dépistage.
- angiographie dans le cas de lésions au FO. –

L'angiographie à la fluorescéine est un examen complémentaire non systématique du fond d'œil, pour préciser le stade et l'évolutivité d'une rétinopathie au moment de son diagnostic. Elle permet de visualiser particulièrement bien les zones ischémiques et les problèmes de perméabilité capillaire (diffusion de la fluorescéine) ;

L'imagerie grande champ est une technique relativement récente qui permet dans le cadre du suivi annuel par l'ophtalmologiste, d'obtenir une photographie de l'ensemble du fond d'œil en une seule prise sans dilatation pupillaire et sans contact, mais cette technique est encore peu utilisée.

De nombreuses études dont UKPDS, ont démontré l'influence de la glycémie et de la pression artérielle sur le développement et la progression de la rétinopathie diabétique [28]. Le contrôle le plus strict possible de ces deux facteurs au long cours a un intérêt capital dans la prévention primaire et secondaire de la RD. Un équilibre à la fois glycémique et tensionnel le plus strict possible dès le diagnostic du diabète reste aujourd'hui le meilleur traitement préventif de la rétinopathie diabétique associé à une surveillance annuelle (au minimum) du fond d'œil.

La cécité et la malvoyance sont en grande partie évitables grâce à une surveillance régulière permettant une décision thérapeutique spécifique quand survient une complication oculaire, c'est-à-dire une panphotocoagulation rétinienne ou le laser en fonction du stade de la RD.

b) La néphropathie

- **Physiopathologie de la néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est un syndrome clinique caractérisé par une angiopathie des capillaires des glomérules rénaux, conduisant progressivement à l'apparition d'une albuminurie, à un défaut de filtration glomérulaire, à une hypertension et à l'insuffisance rénale (IR).

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

Le risque à long terme est l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et vers la mise sous dialyse : le diabète est la première cause d'insuffisance rénale

terminale en Europe (12 à 30%). L'amélioration de l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2 notamment intervient dans le risque d'évolution de la néphropathie diabétique vers le stade terminal. Elle a aussi permis d'élargir les indications de l'épuration extrarénale ; en France, 65% des diabétiques dialysés sont de type 2. Le DT2 représente la première cause d'IRC conduisant à la mise sous dialyse (0,3% des DT2 sont en IRC terminale d'après chiffres ENTRED 2007 et 43% ont une insuffisance rénale débutante avec un DFG entre 60 et 90ml/min) [31].

Le point d'inflexion entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation, puis le déclin de la filtration glomérulaire constitue le seuil définissant l'albuminurie pathologique : la « microalbuminurie ». Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie.

La microalbuminurie correspond à 'excrétion supra-physiologique, pathologique d'albumine entre 30 et 300mg/24h (recueil des urines sur 24h)

La macroalbuminurie correspond à l'excrétion d'albumine $\geq$ à 300mg/24h

Caractéristiques de la néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est caractérisée par une atteinte glomérulaire expliquant l'évolution progressive de la micro- à la macroalbuminurie, puis l'apparition d'une éventuelle dégradation de la fonction rénale avec perte progressive du débit de filtration glomérulaire (moins de 3 à 4 ml/min/an). Cette atteinte glomérulaire s'inscrit dans le cadre d'une microangiopathie, ce qui fait que d'autres lésions microangiopathiques sont généralement retrouvées au niveau des autres organes cibles, la rétine entre autres.

Il est important de souligner que le déclin de la fonction rénale ne survient pas inéluctablement chez tous les diabétiques : seulement la moitié d'entre eux va développer une protéinurie au bout de 25 ans d'évolution de la maladie qui aboutira à une insuffisance rénale terminale chez la moitié de ces derniers. [29].

En effet, il existe une prédisposition génétique (facteurs génétiques encore mal connus) qui va déterminer la survenue ou pas d'une néphropathie diabétique.

Chez le patient pauci-albuminurique, la progression de l'albuminurie est un marqueur important du risque de déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG). Parmi les marqueurs de pronostic rénal, l'albuminurie et la pression artérielle ont une importance majeure.

La préservation de la fonction rénale est également associée à une réduction des événements cardiovasculaires : en effet il faut savoir que la microalbuminurie a été identifiée comme étant un facteur de risque cardiovasculaire, le risque de décès d'origine cardiovasculaire est environ 2 fois plus importants chez les patients microalbuminuriques ;

Or, il est important de souligner que l'on peut agir au stade de la microalbuminurie pour freiner la progression de la néphropathie, notamment par un meilleur contrôle glycémique, des paramètres lipidiques et par le contrôle de la pression artérielle (utilisation des IEC ou des SARTANS, antihypertenseurs néphroprotecteurs) et ceci a permis comme l'a montré l'étude Steno 2 (dont nous reparlerons au chapitre objectifs du traitement), de réduire le risque de complications microvasculaires (notamment un ralentissement de la progression de la néphropathie) chez des sujets atteints de DT2 et présentant une microalbuminurie à l'inclusion de l'étude [30].

Au stade de la microalbuminurie, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale reste faible, mais le risque cardiovasculaire lui est accru ; de plus la microalbuminurie est un facteur prédictif du risque de développer une protéinurie, mais elle n'est pas un facteur prédictif direct de l'évolution vers une insuffisance rénale chronique.

Par conséquent, on voit bien toute l'importance du dépistage de la microalbuminurie dans la mesure où on peut faire régresser ou stabiliser celle-ci pour éviter le passage à la protéinurie, stade où la néphropathie va inéluctablement évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.

Diagnostic et dépistage de la néphropathie

Le diagnostic de néphropathie diabétique avérée peut être suspecté cliniquement sur la base d'un diabète connu de longue date (> 10-15 ans) en présence d'une macroalbuminurie (albuminurie > 300 mg/24 h) et/ou d'un DFG (débit de filtration glomérulaire) < 60 ml/min/1,73 m² et en l'absence de signes rénaux ou extrarénaux orientant vers un autre type d'atteinte rénale.

Lors de l'exploration rénale au minimum annuelle du patient diabétique, on évalue la protéinurie sur bandelettes réactives et en cas de réaction positive signifiant une protéinurie macroscopique, on effectue un dosage quantitatif alors que si elle est négative, on recherche une microalbuminurie par exemple sur les urines de 24h ; mais Le dépistage de la néphropathie diabétique peut être effectué par détermination du RAC (rapport albuminurie/créatinurie qui est un mode d'évaluation de la microalbuminurie) à partir d'un échantillon d'urine aléatoire . La détection positive (≥ 30 mg/24h) de la microalbuminurie devra être confirmée par 2 dosages cf tableau 8).

Le bilan rénal va aussi comporter une évaluation du DFG (ml /min), marqueur de la fonction rénale estimé à partir de la créatinémie, en utilisant la meilleure équation possible MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou à défaut Cockcroft.

MICROALBUMINURIE Définition selon le mode de recueil NB : la méthode de référence sur 24 heures à une reproductivité médiocre, en particulier - en ville - par recueil urinaire incomplet Le calcul du rapport albuminurie/créatininémie sur un échantillon permet de réduire le risque d'erreur	
Urines des 24 heures	30 - 300 mg / 24 heures
Echantillon urinaire	20 - 200 mg/ml
Echantillon urinaire en tenant compte de la créatinine urinaire Rapport albuminurie/créatininémie (RAC)	Homme : 2,5 - 25 mg/mmol de créatinine urinaire Femme : 3,5 - 35 mg/mmol de créatinine urinaire
Une valeur de A/C supérieure à 45 représente un bon critère d'envoi au néphrologue.	
Source La Revue du Praticien MEDECINE GENERALE Tome 21 / N° 762/763 / 13 mars 2007	

Tableau 8: Méthodes de détermination de la microalbuminurie

	Désignation	Caractéristiques	Débit de filtration glomérulaire (minimum)	Albuminurie	Pression artérielle	Chronologie
Stade 1	Hyperfonctionnement et hypertrophie	Hyperfiltration glomérulaire	Élevée dans les types 1 et 2	Peut avoir augmenté	Type 1 normale Type 2 normale ou hypertension	Présent au moment du diagnostic
Stade 2	Stade silencieux		Normal	Type 1 normal Type 2 peut être < 30-300 mg/l	Type 1 normale Type 2 normale ou hypertension	5 premières années
Stade 3	Néphropathie décelable	Microalbuminurie	DGF commence à diminuer	< 30-300 mg/l	Type 1 S'élève Type 2 normale ou hypertension	6-15 ans
Stade 4	Néphropathie diabétique avérée	Macroalbuminurie	DGF < N	> 380 mg/l	hypertension	15-25 ans
Stade 5	Urémie	Insuffisance rénale terminale	0-10	Regression	hypertension	25-30 ans

Tableau 9 : stades de la néphropathie diabétique (Source MEDSCAPE. Complications microvasculaires du Diabète ; mai 2012)

c) La neuropathie diabétique [23]

La neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, comme pour la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie, mais aussi d'autres toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool. Sa prévalence est très variable selon les études, et croît avec la durée du diabète, de 10 à 60 %. On peut retenir qu'elle concerne 50 % des diabétiques après 15 ans d'évolution de la maladie. [32]

Les mécanismes déterminant la survenue de la neuropathie diabétique relèvent d'une part d'une atteinte vasculaire ischémique (du fait de la microangiopathie) qui résulte de l'oblitération du fin réseau des vasa nervorum (microvaisseaux) lequel est intimement mêlé aux différentes fibres nerveuses, et d'autre part l'hyperglycémie chronique va entraîner une altération du fonctionnement des fibres nerveuses et donc des nerfs à différents niveaux de l'organisme.

À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'expression de la neuropathie sont très variables. Des facteurs favorisants ont été identifiés, dont parmi eux :

- une grande taille (sans doute en raison de la plus grande longueur des fibres) ;
- le tabagisme
- l'âge (la fréquence est très grande au-delà de 65 ans) ;
- la présence d'une artérite des membres inférieurs ;
- des carences nutritionnelles, vitaminiques ;
- l'alcool.

En fonction des nerfs atteints on distingue, schématiquement la neuropathie sensitivomotrice qui va toucher 2 types de fibres nerveuses (surtout au niveau des membres inférieurs, les membres supérieurs sont peu affectés) et la neuropathie végétative touchant le système nerveux autonome.

En termes de neuropathie, il importe de bien se souvenir que la fibre nerveuse est constituée de différents types de fibres, les unes de bonne taille et myélinisées, les autres de petite taille et, soit myélinisées pour les fibres A, soit non myélinisées pour les fibres C.

- La neuropathie sensitivomotrice peut concerner les petites fibres et engendrer une neuropathie douloureuse, et /ou concerner les grosses fibres et engendrer alors une perte de sensibilité (insensibilité superficielle ou profonde, le patient ne se plaint pas). Ceci vient du fait que :
 - les fibres les plus petites concernent les sensations thermiques, algiques et du toucher fin (tact épicritique) ;
 - les fibres les plus grosses concernent les sensations de position des articulations (proprioception), la sensibilité vibratoire et éventuellement la force motrice.

La neuropathie touchant les pertes de sensibilité superficielle et profonde est celle qui fait le lit des lésions cutanées plantaires et du mal perforant.

La neuropathie qui touche les petites fibres est celle qui engendre les douleurs et altère la qualité de vie.

On distingue pour la neuropathie sensitivomotrice :

- a) La polynévrite : elle se manifeste par des troubles sensitifs des membres inférieurs le plus souvent (paresthésies, hypoesthésies,) lesquels débutent au niveau des pieds ; il n'y a pas d'atteinte motrice ; elle concerne plus de 40% des diabétiques après 25 ans d'évolution du diabète.
 - b) La multinévrite : moins fréquente que la polynévrite, les troubles sensitifs sont fréquents et les troubles moteurs sont présents avec le risque d'évoluer vers la paralysie musculaire ; elle évolue sur un mode aigu et asymétrique (atteinte du nerf crural, sciatique poplitée externe, des nerfs oculomoteurs) ; il faut noter que plusieurs réflexes ostéo-tendineux sont abolis.
- O La neuropathie autonome végétative est souvent la conséquence d'un diabète ancien mal équilibré est une complication qui est représentée par l'atteinte des nerfs du système sympathique et du nerf vague et dont la traduction clinique est variée : hypotension orthostatique, troubles de la conduction cardiaque, digestifs, troubles de la sudation (sécheresse cutanée au niveau des membres inférieurs), dysfonction érectile entre autres ; elle est moins fréquente que la neuropathie sensitivomotrice.

La neuropathie débutante étant souvent silencieuse, elle doit être recherchée activement : en effet le risque des troubles sensitifs comme l'hypoesthésie va entraîner une baisse de la perception de la douleur avec un risque accru de plaies ou brûlures qui peuvent passer inaperçues ; de plus dans certains cas, les patients peuvent ressentir des douleurs parfois insupportables.

Pour le diagnostic, il est impératif d'effectuer un examen clinique comprenant :

- interrogatoire (signes d'hypotension orthostatique, diarrhée, etc.) ;
- inspection des pieds (recherche d'hyperkératose)
- recherche des réflexes ostéotendineux
- un test global simple et standardisé est validé, le monofilament : il s'agit d'un fil de nylon rigide (10 g), que l'on applique en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie, sur la face plantaire des pieds. On cote le résultat en fonction du nombre d'applications détectées.
- test de la sensibilité épicrotique (pique-touche, sans blesser les pieds, etc.), thermoalgique, vibratoire (diapason), proprioceptive.

Une fois la neuropathie installée, on ne peut guère plus que la stabiliser, à nouveau par l'équilibre glycémique. L'enjeu est alors la prévention des complications de la neuropathie, avec en premier lieu, le mal perforant plantaire (ulcération de la plante des pieds) qui est une complication majeure, grave du pied diabétique lequel est la conséquence à la fois de la neuropathie et de la macroangiopathie.

F-3 Le Pied diabétique [23]

La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des lésions va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à l'ischémie aiguë d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus, et constitue un facteur aggravant. Le risque au stade ultime de la progression de ces lésions d'ulcérations est l'amputation du segment de membre concerné (orteil, pied).

Au cours de sa vie, un diabétique sur dix subira au moins une amputation d'orteil. Il y a 10 000 amputations non traumatiques par an en France chez des diabétiques. Au moins la moitié pourrait être évitée (résultats de l'enquête ENTRED 2007).

Le mal perforant plantaire, survient sur un pied à risque au niveau duquel, la neuropathie a entraîné une diminution de la sensibilité (perte de la perception de la douleur), une hypotonie musculaire laquelle va entraîner des déformations osteoarticulaires et favoriser l'apparition de zones d'appui anormales qui vont se kératiniser (formations de durillons).

Le pied diabétique comporte ainsi une peau très sèche avec des fissures et c'est au niveau des zones hyper kératinisées (durillons) de la plante du pied que peut survenir une ulcération, lésion chronique grave qui va se creuser, s'enfoncer et atteindre les aponévroses et parfois même l'os ; au début du fait de l'absence de douleurs, le patient a tendance à négliger cette ulcération ; la prévalence de la survenue de cette complication a été estimée à 9,9% des patients DT2 d'après les résultats de l'enquête ENTRED 2007 en France

Sur le pied diabétique, peuvent survenir d'autres lésions notamment dues à l'artériopathie : on parle d'ischémie ou nécrose noire ; la physiopathologie est une oblitération ou une sténose des artères de moyen à petit calibre. La peau sera froide, fine, dépilée, avec un aspect de livedo, parfois plutôt pourpre. Si une petite plaie survient, les besoins pour lutter contre la micro-infection locale et pour cicatriser sont multipliés par 10 à 20, la moindre petite plaie (piqûre de la peau lors du coupage des ongles, couture un peu saillante dans la chaussure, fissure au fond d'un banal intertrigo candidosique) va déséquilibrer la situation, et cette petite zone va être en ischémie relative, et va noircir. Le processus est alors engagé et peut aller très vite (quelques heures à quelques jours) : l'organisme devrait fournir encore plus d'oxygène pour cette zone, et comme il ne peut le faire, cette boucle vicieuse se répète jusqu'à ce que l'orteil entier, l'avant-pied ou le pied entier soit noir. Le plus souvent, l'urgence est de revasculariser si cela est possible.

Etant donné la gravité potentielle des lésions susceptibles d'évoluer sur un pied diabétique, il est fondamental d'expliquer au patient que toute lésion du pied même minime peut devenir grave et qu'il est primordial d'accorder le plus grand soin à l'hygiène des pieds, aux soins de pédicurie (lutte contre l'hyperkératose notamment), et de faire preuve de la plus grande vigilance vis-à-vis de toute plaie mécanique ou traumatique ; de plus il doit éviter les situations à risque pour les pieds (marcher pieds nus) et autant que possible inspecter ses pieds chaque jour

dans la mesure ou par perte de la sensibilité à ce niveau ,il est susceptible de ne pas se rendre compte de la présence de lésions podologiques éventuelles.

Tout diabétique à risque podologique et si nécessaire un tiers de l'entourage doit être adressé à une consultation spécialisée de podo-diabétologie pour recevoir une éducation spécifique pour la prévention des plaies du pied (conseils sur l'hygiène des pieds, la prévention des plaies, les soins de pédicurie mais aussi par le choix adapté des chaussures pour éviter frottements et macération excessive).

Le dépistage de l'artérite et de la neuropathie diabétique au niveau du pied repose ainsi avant tout sur un examen clinique médical annuel du patient diabétique. Ainsi les facteurs de risque d'ulcération du pied chez le patient diabétique sont identifiés et la recherche de ceux-ci amène à déterminer la classe de risque à laquelle appartient le patient ; cette gradation du risque se fonde sur un système proposé par un groupe de travail international sur le pied diabétique. Le tableau suivant récapitule les grades de risque lésionnel en fonction des facteurs de risque identifiés d'ulcération ainsi que les mesures préventives à adopter pour le patient et leur prise en charge éventuelle par les organismes de sécurité sociale en France (source rapport de la HAS Service évaluation des actes professionnels/juillet 2007 Séances de prévention – pied diabétique).

Comparé au groupe sans facteur de risque (grade0), celui à plus haut risque (grade 3) a 34 fois plus de risque de présenter une ulcération dans les 3ans à venir et 3fois plus de risque de subir une amputation au niveau des membres inférieurs.

	Définition	Mesures Préventives	Prise en charge sécurité sociale
Grade 0	Absence de neuropathie sensitive	Examen de dépistage annuel, Traitement d' artérite, anomalie ...	Aucun
Grade 1	Neuropathie sensitive isolée définie par l'anomalie du test du monofilament de 10g	Examen des pieds et évaluation du chaussage à chaque consultation Education : hygiène, auto-examen des pieds et des ongles par le patient, conseil de chaussage non traumatisant, conduite à tenir en cas de plaie ... Aide de l'entourage Recours éventuel d'un réseau de santé	Aucun
Grade 2	Neuropathie sensitive associée : - à une artériopathie des MI définie par l'absence d'au moins un des 2 pouls du pied ou par un Index bras/cheville < 0,9 - et/ou à une déformation du pied : hallux valgus, quintus varus, orteil en marteau ou en griffe, proéminence de la tête des métatarsiens, déformations post-chirurgicales ou liées à un pied charcot	Mêmes mesures que pour le grade 1 Soins de pédicurie réguliers Correction des anomalies biomécaniques Avis sur l'indication d'orthèses et d'un chaussage approprié Prise en charge de l'artériopathie, si existante Recours éventuel à un réseau de santé.	4 Consultations par an (dont un bilan podologique) pris en charge à 100% du tarif sécurité social SUR PRESCRIPTION MEDICALE soit 27€
Grade 3	Antécédent : - d'ulcération du pied évoluant depuis plus de 4 semaines Et/ou - d'amputation des membres inférieurs	Renforcement des mesures définies pour le grade 2 Appareillage systématique défini par le centre spécialisé Surveillance régulière par un centre spécialisé ou par un spécialiste diabétologue	6 Consultations par an (dont un bilan podologique) pris en charge à 100% du tarif sécurité social SUR PRESCRIPTION MEDICALE soit 27€

Tableau 10: Gradation du Risque d'ulcération des pieds chez le diabétique

selon le Groupe international de travail sur le pied diabétique. (Données issues de l'International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot Amsterdam: International Diabetes Federation; 2007.)

F-4 Autres complications du diabète

1 Risques infectieux

Il existe d'autres complications liées à l'hyperglycémie chronique du diabète et notamment un risque de prurit et de sécheresse cutanée ; la peau est plus sensible aux infections, notamment mycosiques (zones de plis où se produit un phénomène de macération), ce qui ne fait que renforcer la nécessité d'une bonne hygiène cutanée (bien laver et surtout un séchage soigneux).

De plus, d'une façon plus générale, le risque infectieux est accru en cas de diabète, la fréquence et la sévérité des infections est proportionnelle au déséquilibre glycémique : il s'agit d'infections bactériennes (surtout urinaires très fréquentes notamment à cause de la neuropathie vésicale entraînant un résidu post-mictionnel, source d'infection potentielle). Certaines sont asymptomatiques et le risque alors est l'évolution vers des complications rénales (pyélonéphrites).

Le dépistage des infections urinaires par bandelettes urinaire (recherche de leucocytes et nitrites en plus de la protéinurie) est ainsi effectué une fois par an.

Le risque d'infection virale existe et toute virose est susceptible de s'exprimer sous une forme clinique grave et de déstabiliser l'équilibre glycémique ; par conséquent il est nécessaire de rappeler ici la nécessité d'effectuer les rappels vaccinaux et notamment, celui de la grippe.

2 Parodontopathie (maladie parodontale)

La nécessité des soins des dents est pertinente chez le diabétique, qui encourt essentiellement la maladie parodontale. La maladie parodontale est le « parent pauvre » des complications chroniques du diabète. Trop souvent négligée, la cavité buccale est victime du déséquilibre métabolique prolongé. À son tour, la maladie parodontale peut jouer un rôle important dans l'apparition du déséquilibre métabolique [33].

Il s'agit d'une pathologie destructive, forme grave d'inflammation des gencives, qui est la principale cause de la perte des dents chez l'adulte. La dent saine est retenue dans la structure osseuse maxillaire par des tissus parodontaux. La gencive qui entoure le collet de la dent forme un sillon profond, le sillon gingival. Des bactéries provenant de la nourriture, des cellules et de la salive s'y accumulent. À moins de fréquents nettoyages, ces bactéries causent la formation de plaque dentaire.

Pathogénie de la maladie parodontale La maladie parodontale est le reflet du processus d'inflammation chronique initié par l'agression bactérienne et entretenu par la cascade des réponses immunitaires de l'organisme. Chez le diabétique, comme chez les autres patients porteurs d'une maladie systémique, la réponse à l'agression est exagérée. Il en résulte une destruction du tissu parodontal ; Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la destruction des tissus parodontaux chez le patient diabétique :

La flore parodontale est similaire chez les diabétiques et les sujets sains mais la réponse immunitaire à l'agression bactérienne est modifiée avec une augmentation de la réaction monocytaire et une sécrétion importante de cytokines. La diminution de l'immunité cellulaire et la microangiopathie semblent jouer un rôle clé.

- **L'hyperglycémie salivaire** stimule la prolifération bactérienne et la formation de la plaque dentaire. La concentration accrue du glucose dans le liquide gingival diminue l'activité locale des fibroblastes.

- **La cicatrisation** est ralentie du fait d'une dégradation rapide du collagène par les métallo protéinases, dont la concentration est augmentée chez le diabétique. Les infections parodontales aggravent le déséquilibre métabolique. La bactériémie induite par la parodontite détermine une élévation du taux plasmatique des cytokines pro-inflammatoires, suivie par une hyperlipémie qui majore l'insulino-résistance. Plusieurs études montrent que le traitement des infections parodontales améliore l'équilibre glycémique (Simpson T C et al. Treatment of periodontal disease for glycemic control in people with diabetes. Cochrane data base of systematic reviews (on line); may 12, 2010 ; issue 5).

Les maladies parodontales touchent le parodonte, tissu de soutien de la dent qui comprend la gencive, le cément, l'os alvéolaire et le ligament alvéolo-dentaire (qui s'étend entre le ciment et l'os alvéolaire). On décrit deux types de parodontopathies : la gingivite et la parodontite.

La gingivite est une atteinte inflammatoire réversible de la gencive marginale induite par la plaque bactérienne, qui se limite aux tissus mous supracrestaux. Elle se manifeste par des saignements spontanés et/ou provoqués (par le bol alimentaire ou le brossage), un œdème ou une hyperplasie, une rougeur, voire une ulcération. Chez les diabétiques de type 2, l'inflammation gingivale concerne 64 % des patients contre 50 % des sujets non diabétiques.

La Parodontite est caractérisée cliniquement par une inflammation de la gencive accompagnée de saignements spontanés ou provoqués. La résorption osseuse conduit à la formation d'une poche parodontale qui crée des conditions favorables au développement des bactéries pathogènes avec comme conséquence l'apparition des écoulements purulents. L'étape finale est marquée par le déchaussement des dents.

Les facteurs de risque de l'apparition des lésions de parodontite sont : la durée d'évolution du diabète, la présence de complications microangiopathiques, le mauvais contrôle glycémique, le tabac, la mauvaise hygiène dentaire. Les diabétiques de type 2 ont un risque trois fois plus élevé de développer une maladie parodontale.

Il est très important afin de prévenir la maladie parodontale chez un patient diabétique par une consultation régulière chez le dentiste (détartrage, prise, traitement des poches parodontales, caries) et ceci d'autant plus que une prise en charge correcte par le chirurgien-dentiste peut améliorer le contrôle glycémique.

3 Diabète et Cancer

Le diabète est associé à de nombreuses comorbidités et complications dont la répercussion sur la mortalité n'est plus à démontrer, néanmoins, une des complications moins connue du diabète est la survenue de cancers ; en effets de plus en plus d'arguments suggèrent que le diabète serait associé à certaines pathologies cancéreuses : notamment cancer du foie mais aussi du pancréas (ce dernier fera l'objet d'un paragraphe particulier dans la troisième partie de ce mémoire) [34]. Par contre, le diabète semble exercer un effet protecteur sur la survenue du carcinome de la prostate.

Une relation entre diabète et cancer n'est pas exclue : le cancer est la deuxième cause de mortalité chez les diabétiques de type 2 après les maladies cardiovasculaires [35].

Les mécanismes impliqués sont complexes et en réalité, pour envisager un lien de causalité entre diabète et cancer, il faut prendre en compte une interrelation possible entre la cancérogénèse et les différents acteurs que sont le diabète, l'obésité, l'insuline ainsi que le rôle éventuel des traitements hypoglycémiants du diabète.

La figure 3 présente schématiquement les mécanismes impliqués dans la survenue de cancer dans le diabète

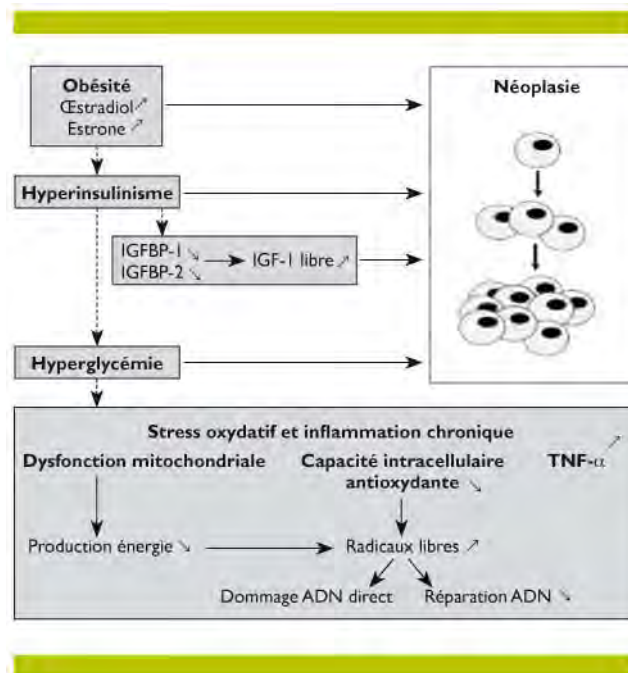


Figure3 : Mécanismes impliqués dans la survenue de cancer dans le diabète
(D'après Diabète et cancer : une association pernicieuse ; Rev Med Suisse 2010;6:1193-1198)

IGF-1 : insulin-like growth factor-I ; IGFBP-1 : insulin-like growth factor-binding protein 1 ; IGFBP-2 : insulin-like growth factor-binding protein 2

Cancers	Types d'études incluses	Risque relatif (IC 95%)
Foie	7 études de cohorte 13 études cas-témoin	2,51 (1,9-3,2) 2,5 (1,8-3,5)
Pancréas	19 études de cohorte 17 études cas-témoin	1,73 (1,59-1,88) 1,94 (1,53-2,46)
Endomètre	3 études de cohorte 13 études cas-témoin	1,62 (1,21-2,16) 2,22 (1,8-2,74)
Sein	15 études de cohorte 5 études cas-témoin	1,2 (1,11-1,3) 1,18 (1,05-1,32)
Vessie	3 études de cohorte 7 études cas-témoin	1,43 (1,18-1,74) 1,37 (1,04-1,8)
Côlon/rectum	9 études de cohorte 6 études cas-témoin	1,29 (1,16-1,43) 1,36 (1,23-1,5)
Lymphome non hodgkinien	5 études de cohorte 11 études cas-témoin	1,41 (1,07-1,88) 1,12 (0,95-1,31)
Prostate	10 études de cohorte 9 études cas-témoin	0,81 (0,71-0,92) 0,89 (0,72-1,11)

Tableau 11: Résultats de méta-analyses sur le risque relatif de survenue de différents cancers Chez des patients diabétiques par rapport à des non-diabétiques (Diabète et cancer : une association pernicieuse ; Rev Med Suisse 2010;6:1193-1198)

Un rapport de consensus entre experts a permis de d'établir certaines conclusions [36] :

- 1) Le diabète est associé à un risque accru de différents cancers : cancer du sein post-ménopausique, cancer colorectal, de l'utérus et du foie et du pancréas ; La plupart des types de cancers associés au diabète sont retrouvés en association avec l'obésité et la mortalité des patients cancéreux diabétiques, est supérieure à celle des patients cancéreux non –diabétiques.
- 2) La relation entre cancer et diabète est complexe, on retrouve des facteurs de risque communs à la survenue de ces pathologies : l'âge, l'obésité, les habitudes alimentaires, l'inactivité physique. D'autre part, des mécanismes plus directs pourraient intervenir : l'hyperinsulinémie endogène [rôle mitogène de l'insuline et son inter-relation avec les récepteurs de l'IGF1 (insulin- like growth factor) qu'elle peut activer] ; l'hyperglycémie et l'inflammation pourraient intervenir également dans les processus d'oncogenèse.
- 3) La relation entre traitements antidiabétiques et cancers reste imprécise : il paraît acquis que la metformine est associée à un risque de cancer plus faible (effet anti tumoral de la metformine) ; en revanche, les traitements par insuline quelle que soit leur nature, et par sulfonylurées, c'est-à-dire tous les traitements qui s'accompagnent d'un hyperinsulinisme soit par substitution exogène, soit par stimulation endogène peuvent faciliter la survenue de cancers (risque augmenté) chez des patients eux-mêmes prédisposés à ce type d'événements par un état

d'obésité et d'insulinorésistance. D'autre part il faut souligner ici que le risque de cancer n'est globalement pas augmenté avec l'insuline Glargine (Lantus^o) par rapport aux autres insulines (lien de causalité non démontré) malgré la controverse née de l'étude de Hemkens publiée dans la revue Diabétologia en septembre 2009 ; en revanche, on suppose (pour tous les types d'insulines) que les doses utilisées en thérapeutique pour traiter les sujets DT2 devenus insulinorequérants, pourraient avoir un rôle non négligeable dans le processus de cancérogénèse [37].

- 4) A ce jour le risque de cancer ne paraît pas devoir influencer le choix d'un traitement antidiabétique (hormis les patients à risque très élevé de cancer ou de récurrence) ; Les sujets diabétiques doivent en revanche être encouragés à pratiquer des examens de dépistage du cancer (au même titre que les personnes de leur âge et de leur sexe). De plus, un régime alimentaire approprié (pauvre en graisses, plus riche en fibres), une activité physique régulière et le contrôle du poids réduisent le risque et améliorent l'équilibre du DT2 ainsi que le risque de certains cancers ; ils doivent être systématiques préconisés et renforcés dans le cadre de la pathologie diabétique.

Les données actuelles semblent donc montrer que le diabète augmente le risque de survenue de plusieurs types de cancers.

F-5 Réduction de la morbi-mortalité du DT2 : rôle de l'équilibre glycémique et des autres facteurs de risque cardiovasculaires

Au cours de l'évolution de la pathologie du DT2, l'insulinosécrétion diminue alors que l'insulinorésistance reste stable, la maladie progresse dans le temps. Les grandes études de morbi-mortalité dans le DT2, ont permis de tirer plusieurs enseignements importants concernant notamment le rôle délétère joué par l'hyperglycémie dans la survenue des complications macro et microvasculaires précédemment étudiées, et ainsi d'optimiser la prise en charge des patients non seulement par le bénéfice du contrôle de la glycémie, mais aussi par celui des autres facteurs de

1 Analyse de l'étude UKPDS

Parmi ces études, la plus importante concernant le DT2 est l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) qui a duré plus de 20 ans et inclus plus de 5000 malades ; cette étude anglo-saxonne prospective épidémiologique et d'intervention fait référence car elle a démontré pour la première fois, qu'un contrôle glycémique intensif initié précocement (moins de 2 ans après le diagnostic) et pendant une durée médiane de 10 ans, permettait d'obtenir une réduction significative des complications microvasculaires : réduction de 25% par rapport au groupe contrôle, réduction de 12% de l'ensemble des complications liées au diabète ainsi qu'une réduction de 16% mais de façon non significative de la survenue d'infarctus du myocarde et ceci pour une baisse d'HbA1c de 0,9% [11].

Méthodologie de l'étude interventionnelle:

Deux groupes de patients avaient été définis, le premier groupe ayant un traitement optimal intensif pour un contrôle strict de la glycémie et le second groupe ayant un traitement conventionnel pour un contrôle moins strict de la glycémie. Une réduction moyenne de 0,9 % de l'HbA1c a été observée dans le groupe soumis au contrôle glycémique intensif (traitement avec les ADO type metformine, sulfamides hypoglycémifiants, ou insulinothérapie). Cette étude a aussi permis d'évaluer dans un sous-groupe de patients de la randomisation initiale, l'effet d'un contrôle tensionnel strict (cible $\leq$ à 142/82 mmHg) par comparaison à un groupe de patients assigné à un contrôle moins strict ($\leq$ 157/87 mmHg) sur la réduction des complications microvasculaires et macrovasculaires des patients DT2.

Analyse des résultats

Les résultats d'UKPDS ont permis de confirmer le lien entre l'élévation de l'HbA1c (reflet de l'équilibre glycémique) et le risque cardiovasculaire ainsi d'ailleurs que le risque microvasculaire ; en effet pour toute augmentation de 1% de l'HbA1c, on retrouve une augmentation de 21% de la morbi-mortalité liée au diabète. Les données du tableau 12 permettent de constater qu'il y a une réduction des complications cliniques et de la mortalité liée au diabète pour une réduction de l'hémoglobine glyquée [comparaison de la réduction des risques pour une baisse de 1% de HbA1c (données issues de l'étude épidémiologique) et pour une baisse de 0,9% (données issues de l'étude d'intervention)].

	Étude d'intervention Réduction observée pour une baisse d'HbA1c de 0,9%	Étude épidémiologique Réduction attendue pour une baisse d'HbA1c de 1 %
Tous événements et complications	12 %	21 %
Infarctus du myocarde	16 %	14 %
Accident vasculaire cérébral	11 %	12 %
Complications microvasculaires	25 %	37 %

Tableau 12 : Etude UKPDS : réduction des complications cliniques en fonction la baisse du taux d'HbA1 (comparaison étude d'intervention et étude épidémiologique) d'après Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction, Volume 2, Numéro 3, 207-16, Mai - Juin 2000, REVUE : TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

En effet, les données épidémiologiques ont permis de mesurer l'incidence des complications macroangiopathiques et microangiopathiques en fonction du taux d'HbA1c (figure4) ; ceci a amené à une conclusion importante qui est la suivante : Si l'augmentation de l'incidence des complications microvasculaires en fonction de l'HbA1c est exponentielle, celle de l'infarctus du myocarde est linéaire, ce qui laisse supposer qu'il n'y a pas de valeur seuil d'hémoglobine glyquée pour l'augmentation du risque cardiovasculaire. Le risque microvasculaire ne commence que pour des niveaux relativement élevés d'hyperglycémie, alors que le risque cardiovasculaire augmente progressivement à partir de niveaux relativement bas.

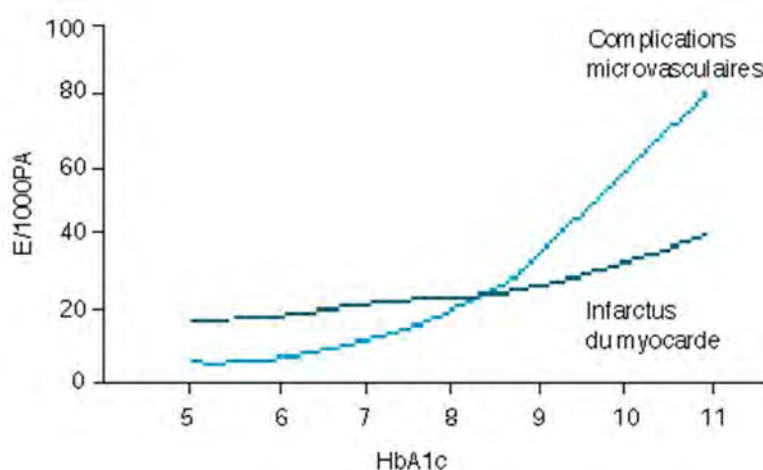


Figure 4 : Augmentation de l'incidence des complications microvasculaires et de l'infarctus du myocarde, exprimées en événements par 1000 patients-années (E/1000 PA), en fonction de l' HbA1c (up-dated HbA1c), au cours de l'UKPDS.

(D'après : UKPDS 35, (BMJ 2000;321:405-412)

Le contrôle strict de la pression artérielle a permis de réduire de 37% les complications microvasculaires, de 44% du risque d'AVC et ceci sur un suivi médian de 8,4 années [38] ; en revanche, il n'y aucune différence entre les 2

groupes en terme de mortalité. Les données du tableau 13 permettent de constater qu'il y a une réduction de complications cliniques et de la mortalité liée au diabète dès lors que la PA systolique est abaissée (comparaison des réductions de risque selon les données épidémiologiques et les données de l'étude d'intervention).

	Étude d'intervention Réduction observée pour une baisse de PAS de 10 mmHg	Étude épidémiologique Réduction attendue pour une baisse de PAS de 10 mmHg
Toutes complications	24 %	12 %
Mortalité liée au diabète	32 %	17 %
Infarctus du myocarde	21 %	13 %
Accident vasculaire cérébral	44 %	19 %
Insuffisance cardiaque	66 %	12 %
Microangiopathie	37 %	13 %

Tableau 13 : Etude UKPDS : réduction des complications cliniques pour une baisse de la PA systolique de 10mmHg (comparaison de l'étude d'intervention et de l'étude épidémiologique) d'après Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction. Volume 2, Numéro 3, 207-16, Mai - Juin 2000, REVUE : TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

Concernant le rôle de la pression artérielle sur l'incidence des complications, on observe une augmentation de celles-ci avec la pression artérielle systolique mais on constate que la normalisation stricte de la pression artérielle seule ne peut suffire à elle seule à réduire totalement l'excès de risque d'infarctus du myocarde : l'élévation de la pression artérielle a donc un rôle aggravant mais elle n'est pas le seul facteur en cause dans l'excès de risque macrovasculaire (figure 5).

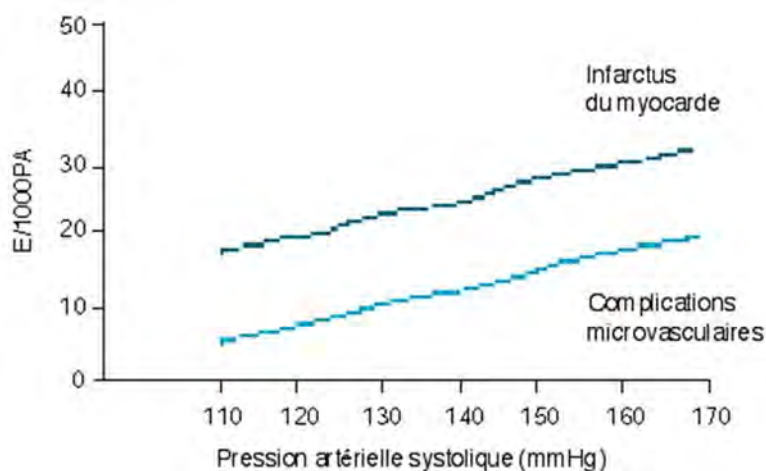


Figure 5 : Augmentation de l'incidence des complications microvasculaires et de l'infarctus du myocarde, exprimées en événements par 1000 patients-années (E/1000 PA), en fonction de la Pression artérielle systolique (up-dated HbA1c), au cours de l'UKPDS. (D'après : UKPDS 35, (BMJ 2000;321:405-412)

Suivi observationnel de l'étude d'intervention initiale : A l'issue de la première phase d'intervention, tous les sujets ont accepté d'être suivis encore pendant 10 ans. Dans cette phase de suivi observationnel, la prise en charge a été classique

pour l'ensemble des patients, en accord avec les recommandations en vigueur, ce qui s'est traduit par une harmonisation rapide des valeurs d'HbA1c, (différence de contrôle glycémiques estompées entre les 2 groupes initialement traités de façon intensif ou conventionnel). Au terme des dix années supplémentaires le bénéfice sur les complications microvasculaires s'est maintenu pour le groupe de patients ayant bénéficié initialement d'un contrôle glycémique intensif ; la différence de survenue d'infarctus du myocarde est devenue significative pour ce groupe de malades : réduction du risque d'IDM de 15 % ainsi que de la mortalité (-13 %).

Cette observation pour le contrôle glycémique ne se retrouve pas pour le contrôle strict de la pression artérielle, en effet les différences tensionnelles s'étant estompées elles aussi dans les 2 groupes, aucun bénéfice supplémentaire n'est apparu dans le groupe ayant bénéficié d'un contrôle plus strict de la pression artérielle systolique au départ de l'étude [39].

Conclusions issues des résultats d'UKPDS

Si le traitement intensif hypoglycémiant du DT2 diminue le risque de complications microvasculaires, un effet favorable sur la réduction des complications macrovasculaires n'a pas été clairement démontré car on observe une réduction non significative des complications cardiovasculaires sous traitement optimisé de la glycémie.

Cependant, l'étude UKPDS a permis d'introduire la notion de **mémoire glycémique** : les bénéfices sur le contrôle glycémique (baisse de l'HbA1c%) ayant été acquis pendant de nombreuses années ne se perdent pas, même si l'équilibre glycémique du diabète se dégrade un petit peu.

En quelque sorte, les pourcentages d'HbA1c gagnés sont non seulement un bienfait au temps présent, mais surtout un excellent « placement » pour la santé pour les temps à venir en précisant que si le contrôle glycémique strict procure rapidement un bénéfice sur les événements microvasculaires, la relation entre la réduction des événements cardiovasculaires et la baisse de l'HbA1c est moins étroite, et qu'il est nécessaire d'intervenir précocement sur la glycémie pour voir apparaître un bénéfice cardiovasculaire sur le long terme.

. Ceci est d'autant plus important que tout au long de l'étude, on s'aperçoit que le niveau de glycémie tout comme le niveau d'hémoglobine glycosylée s'élèvent progressivement au cours des années, même chez les personnes diabétiques que l'on cherchait à traiter de façon optimale. Il s'agit d'une caractéristique particulière au diabète de type 2, attribuée à la perte progressive de la capacité du pancréas à produire de l'insuline. Les commentateurs de l'étude y voient là l'explication à la nécessité observée de hausser fréquemment la quantité de médication antidiabétique et le passage habituel à un traitement combinant deux ou trois antidiabétiques oraux ou encore le passage à l'insuline.

Les implications pour la pratique clinique sont qu'il faut agir le plus tôt possible sur le contrôle glycémique mais aussi sur la pression artérielle pour réduire la

morbi-mortalité du DT2, en prenant en compte que la dégradation inéluctable du contrôle glycémique au fil du temps, va entraîner la nécessité d'intensifier le traitement hypoglycémiant pour atteindre cet objectif.

2 Apport des études ACCORD et ADVANCE

D'après les résultats d'UKPDS, on sait qu'il y a une relation épidémiologique claire entre le niveau d'HbA1c et le risque de complications : le plus bas était le mieux, c'était le principal argument sur lequel se fondaient les recommandations (on se rappelle du slogan des recommandations françaises de 2006 : « plus tôt, plus fort... »). Les résultats des études ADVANCE et ACCORD ont permis de nuancer les choses car si elles ne remettent pas en question le lien entre l'hyperglycémie et la morbi-mortalité liée au DT2 (dans ces études il y a eu une réduction des complications microvasculaires, mais les complications macrovasculaires n'ont pas diminué de façon significative pas plus que la mortalité), elles ont souligné la nécessité d'obtenir un équilibre glycémique intensif de façon progressive (ADVANCE) et non de façon agressive surtout chez les patients ayant un fort déséquilibre glycémique à l'inclusion et d'importants facteurs de risque vasculaires associés : l'intervention par un contrôle strict de la glycémie dans cette catégorie de patients s'étant soldée par un surcroît de mortalité (ACCORD) et d'effets indésirables plus importants (hypoglycémies).

Ainsi, ces études ont permis de conclure qu'il faut, du moins pour l'HbA1c, se garder d'une « valeur cible pour tout le monde », malgré les affinités pour ce type (d'absence) de raisonnement de ce qu'on appelle les recommandations.

En matière de traitements antidiabétiques, après les grandes études, il n'y a pas que la valeur cible de l'HbA1c ; il y a aussi, et peut-être surtout, à considérer les moyens nécessaires pour l'obtenir [40].

Le concept d'individualisation des objectifs glycémiques est né à la suite de ces études ; en effet, il apparaît nécessaire de prendre en compte le profil physiopathologique global du patient diabétique (âge, ancienneté du diabète, importance du déséquilibre glycémique, facteurs de risque cardiovasculaires) ; de plus, étant donné que les bénéfices du contrôle glycémique sur les complications du diabète ne s'observent qu'à plus ou moins long terme (5 à 10 ans de traitement, surtout pour les complications macrovasculaires), il apparaît d'autant plus nécessaire de traiter l'hyperglycémie le plus tôt possible afin que les diabétiques de type 2 (souvent âgés) puissent en tirer un maximum de bénéfices.

3 Etude STENO 2

L'étude STENO 2 s'est adressée à des diabétiques qui avaient déjà un temps d'évolution de leur diabète relativement long et des complications dégénératives. Non seulement on a cherché à traiter de manière très efficace l'HbA1c, mais aussi de manière très efficace le cholestérol, le tabagisme, le comportement nutritionnel et l'activité physique : entre 1993 et 2001, 160 patients DT2 (au stade de la microalbuminurie) ont été randomisés en 2 groupes : traitement intensif ou traitement conventionnel ; les objectifs en terme d'HbA1c, de lipides et de la PA (pression artérielle) étant plus stricts dans le groupe intensif.

Cette étude avait pour but d'évaluer l'impact d'une prise en charge multifactorielle du DT2 sur la morbi-mortalité du DT2 : dans un premier temps, une réduction des complications

microvasculaires (rétinopathie, néphropathie) a été observée dans le groupe intensif (baisse de 50% en 4ans d'intervention), par la suite au terme des 8 années d'intervention, le bénéfice microvasculaire s'est encore accentué (stabilisation ou régression de la microalbuminurie, diminution de l'altération de la fonction rénale) ainsi qu'une réduction des complications cardiovasculaires majeure de 50% est observée dans le groupe intensif [41].

Puis, entre 2001 et 2007, la randomisation a été arrêtée et les 2 groupes ont été suivis en ouvert, il s'agit donc d'une phase observationnelle pendant laquelle les patients ont évolué vers le même niveau d'HbA1c : ils ont alors eu des niveaux d'HbA1c identiques, et pourtant, la différence observée à la fin de la prise en charge interventionnelle a continué de s'amplifier malgré un niveau de prise en charge identique durant les années suivantes : 6 ans après la fin de la phase d'intervention, on observe dans le groupe intensif une réduction de 50% de la mortalité totale et de 50% de la mortalité cardiovasculaire [42].

Ainsi STENO2 apporte la preuve du bénéfice important apporté par le traitement strict et précoce de l'ensemble des facteurs de risque associés au diabète (en plus de l'hyperglycémie), dont la répercussion clinique est à terme (10-15 ans) la réduction de la survenue de l'ensemble des complications du diabète et le ralentissement de l'évolution de certaines de ces complications déjà installées (microangiopathie en particulier pour la néphropathie)

4 Conclusions issues des données des études d'intervention précédentes pour la pratique clinique :

- Pour espérer réduire l'incidence des complications macrovasculaires et microvasculaires du DT2, il faut cibler un contrôle strict de la glycémie mais pas seulement : en effet le contrôle de la pression artérielle et de la dyslipidémie est tout aussi important pour prévenir ces complications ; l'impact positif du contrôle de l'hyperglycémie (mesuré par l'HbA1c), sur la diminution du risque de complications macrovasculaires prend du temps et il est moins marqué que celui sur les complications microvasculaires, ce qui ne fait que confirmer la participation des autres facteurs de risque vasculaires dans la genèse des complications dues à la macroangiopathie.
Il faut donc une approche multifactorielle de la pathologie en associant règles hygiéno-diététiques et traitements pharmacologiques.
- Les bénéfices du traitement n'apparaissent qu'à plus ou moins long terme plusieurs années (10-20ans), surtout pour la morbidité cardiovasculaire (principale cause de mortalité du diabète) même si une tendance positive apparaît dans les premières années ; par conséquent, il faut traiter le plus précocement possible et ce d'autant plus que l'on peut espérer stabiliser la progression des complications microangiopathiques en plus de les prévenir.
- L'autre conclusion importante est qu'il faut individualiser les objectifs du traitement et notamment ceux du contrôle glycémique ainsi que les moyens pour y arriver en fonction des comorbidités des malades, de leur âge et de la durée d'évolution du DT2 : un contrôle glycémique intensifié est susceptible d'entraîner un sur risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez certains sujets DT2 (âgés, à risque d'hypoglycémie, fragilisés par la présence de complications cliniques du diabète à un stade avancé).

II TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

A) Objectifs du traitement du DT2

1) Traitement des facteurs de risque associés à l'hyperglycémie

Le diabète de type 2 s'inscrit dans la majorité des cas dans le cadre du syndrome métabolique associant résistance à l'insuline, augmentation du périmètre abdominal, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, facteurs de risque de complications vasculaires. Ces dernières représentant les principales causes de morbidité et de mortalité dans la population des patients DT2, la prise en charge de cette pathologie doit donc être multifactorielle. Nous allons analyser les moyens thérapeutiques envisageables afin de maîtriser les facteurs de risque associés à l'hyperglycémie chronique: la pression artérielle, le tabagisme, la dyslipidémie, l'obésité et la sédentarité ; les stratégies thérapeutiques du contrôle de l'hyperglycémie seront envisagées au chapitre suivant (objectifs glycémiques).

Il est important de souligner que la prise en charge globale doit s'effectuer sur la base d'une individualisation des objectifs et des schémas thérapeutiques en fonction des besoins, des préférences et de la tolérance des patients.

a) Impact des mesures hygiéno-diététiques

Ces mesures qui sont définies en réalité par un changement de mode de vie, vont avoir un impact bénéfique sur le contrôle glycémique mais aussi sur les autres facteurs de risque du diabète de type 2 comme l'obésité et la sédentarité, la dyslipidémie et l'abaissement de la pression artérielle ; Il faut toutefois souligner que si leurs effets positifs sont souvent insuffisants (avec le temps et en fonction des capacités individuelles des patients DT2), elles restent indispensables en complément des autres traitements pharmacologiques dont elles améliorent l'efficacité.

Le maintien d'un IMC < 25 kg/m² ou la perte de 5 à 7% du poids corporel, la modification des habitudes alimentaires, la promotion d'une activité physique modérée et régulière (30 à 40 minutes cinq fois par semaine) ainsi que l'arrêt complet du tabagisme (le tabac entre autre altère les parois vasculaires et contribue au profil dyslipidémique athérogène du DT2), sont des mesures à promouvoir chez tout patient.

Ces mesures ont un impact favorable, mais souvent insuffisant chez les patients souffrant du syndrome métabolique. Elles doivent cependant être instituées de façon concomitante aux traitements médicamenteux, et faire l'objet d'interventions motivationnelles lors des consultations.

b) Traitement de la dyslipidémie

L'augmentation du risque cardiovasculaire du diabète est étroitement liée aux dyslipidémies ; le profil de la dyslipidémie du patient DT2 est particulièrement athérogène, avec souvent l'élévation modérée du LDL cholestérol (LDLc altéré de façon plus qualitative avec des particules plus petites taille ; plus denses possédant un pouvoir athérogène élevé) ; d'autre part on retrouve fréquemment une hypertriglycéridémie (facteur de risque cardiovasculaire) et un taux d'HDL-C bas (un marqueur de risque cardiovasculaire).

Par conséquent la prise en charge de la dyslipidémie du DT2 doit être prise en charge de façon efficace aussi bien en prévention primaire que secondaire ; en effet nous disposons d'un niveau de preuves suffisant pour dire que baisser le taux de LDL va réduire le risque cardiovasculaire majeur en prévention primaire comme en prévention secondaire.

Les recommandations françaises sur la prise en charge des dyslipidémies fixent des seuils et des cibles d'intervention pour le LDL cholestérol qui sont fonction du nombre de facteurs de RCV majeurs dont fait partie le diabète. Un groupe spécifique est constitué par les diabétiques à haut risque (tableau13), pour qui la cible de LDL est fixée en dessous de 1,00 g/l. Quant aux recommandations américaines (ADA), elles préconisent un seuil d'intervention et une cible de 1,00 g/l pour le LDL cholestérol chez tous les patients diabétiques, ces derniers étant considérés comme équivalents de prévention secondaire.

En réalité, d'après les données actuelles en prévention primaire, l'objectif est moins bien défini, la réduction du LDL cholestérol devant être d'au moins 20 % par rapport à la valeur initiale pour obtenir un bénéfice cardiovasculaire significatif. Pour la prévention secondaire un objectif proche de 0,7g/l paraît raisonnable pour le LDL-C [43].

Une atteinte rénale	
Ou au moins deux des facteurs de risque suivants :	
- âge	• homme de 50 ans ou plus • femme de 60 ans ou plus
- antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	• infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin • infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans	
- hypertension artérielle permanente traitée ou non (<i>se reporter aux recommandations spécifiques</i>)	
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe	
- microalbuminurie (> 30 mg/24 heures)	

Tableau 14 :Patients DT2 considérés à haut risque vasculaire et devant bénéficier d'une cible de LDL cholestérol inférieure à 1g/L d'après les recommandations françaises (ANSM ex APSSAPS)

Les statines sont efficaces chez le diabétique en diminuant le LDL-cholestérol (efficacité dans la réduction significative en prévention primaire de la mortalité et des événements coronariens dans l'étude CARDS [44]). Toutefois, un risque persiste malgré la réduction du LDL-C, car les statines ne contrôlent pas les anomalies spécifiques du diabète (hypertriglycémie, HDL bas, LDL petites et denses) et d'après les données de certaines études, même lorsque le LDL-C est $\leq 1\text{g/l}$, la dyslipidémie athérogène (TG augmentés et HDL-C bas) contribue au risque résiduel de sténose coronaire silencieuse.

Au-delà du traitement par les statines, deux possibilités sont offertes pour prendre en charge le risque résiduel, soit leur association au fénofibrate qui permet d'abaisser les triglycérides mais n'a pas fait la preuve d'une réduction des événements cardiovasculaires, soit leur association à l'ézétimibe. Cette dernière option vient de faire la preuve de son efficacité dans l'étude IMPROVE IT (dont les résultats non publiés ont été présentés lors du congrès de l'AHA 2014) et qui incluait entre autres patients environ 4 000 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire (en situation de post-SCA à l'inclusion) et pour lesquels on a retrouvé dans le groupe traité par simvastatine+ ezetimibe, une réduction modeste mais significative de 10 % des événements « durs » (critère combiné mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non fatals) et ceci comparativement au groupe de patients traités par simvastatine seule au terme d'une durée de suivi de 5 à 6 ans en moyenne. Par ailleurs on a constaté au terme de cette étude une baisse significative du taux de LDLc dans les 2 groupes de traitement avec globalement l'obtention d'un taux inférieur à 1g/l de LDLc.

Afin de réduire le risque vasculaire de la dyslipidémie athérogène, les recommandations préconisent, en plus de l'intervention sur le LDL, une cible de :

- Pour les TG un taux $\leq 1,5\text{g/l}$
- Pour HDL-C un taux $> 0,5\text{g/l}$ pour les femmes ; $> 0,4\text{g/l}$ pour les hommes.

c) Contrôle de la pression artérielle (PA)

L'hypertension artérielle (définie par une PA >140mmHg pour la systolique et >90mmHg pour la diastolique), présente chez plus de la moitié des personnes diabétiques, constitue un facteur démultiplicateur du risque augmentant respectivement les risques de coronaropathie et d'AVC de facteurs 3 et 4. L'exercice physique régulier et la perte de poids permettent d'abaisser la pression artérielle (PA), mais ces mesures hygiéno-diététiques sont rarement suffisantes.

Les traitements antihypertenseurs ont clairement démontré leur intérêt pour réduire le RCV (risque cardiovasculaire) dans la population diabétique.

Le bénéfice d'une diminution de la PA sur la prévention des événements micro- et macrovasculaires est démontré quel que soit le traitement utilisé.

Le vrai problème est de savoir jusqu'où abaisser la PA. En effet, si la relation entre la PA et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) est linéaire, sans effet de seuil, le seuil de risque chez le patient coronarien est de 140 mm Hg. Dans l'étude INVEST chez des hypertendus coronariens, la relation entre PA et risque coronaire suit une courbe en U, plus marquée pour la diastolique que pour la systolique, ce qui suggère un sur risque chez les coronariens à abaisser de façon trop importante la PA. Dans l'étude ACCORD, la stratégie anti hypertensive intensive (PAS < 120 mm Hg) a effectivement eu pour résultat de diminuer les événements cérébrovasculaires, mais au prix d'une augmentation des événements indésirables et de la mortalité totale et cardiovasculaire. Par conséquent, s'il faut contrôler la PA du diabétique, il faut éviter d'atteindre des valeurs < 130-135 mm Hg sous traitement.

Depuis 2007, la cible de pression artérielle préconisée dans les recommandations de la Société européenne d'HTA en 2007 était strictement < 130/80 mm Hg, En 2009, cette cible a été remise en question lors de l'actualisation des recommandations qui préconise une cible inférieure à 140/90 en cas de diabète, mais également en cas de dysfonction rénale ou de maladie cardio-vasculaire établie, en restant dans la fourchette 130-139 et 80-85 mm Hg [45].

Une autre question est de savoir quel est l'antihypertenseur ou la classe d'antihypertenseurs préférentiels (le) pour la prévention cardiovasculaires chez les personnes diabétiques. Les résultats des études à ce sujet sont variables et ne permettent pas de trancher en faveur d'une classe ou d'une molécule donnée. tous les médicaments efficaces et bien tolérés pour abaisser la pression artérielle peuvent être utilisés dans l'HTA du diabétique. Cependant, un effet protecteur supplémentaire sur l'apparition, et la progression, des lésions rénales (microalbuminurie) peut être obtenue par l'utilisation d'un bloqueur du système rénine angiotensine (un IEC ou un sartan) ; De ce fait, cette classe devrait être la préférée quand une monothérapie est suffisante.

Une micro albuminurie, facteur de risque accru de décès d'origine cardiovasculaire et risque d'évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale, devrait inciter à l'utilisation d'un traitement antihypertenseur même quand la PA initiale est dans la zone

normale haute (PA systolique entre 130-139 mmHg). Les bloqueurs du système rénine angiotensine ont un effet anti-protéinurique prononcé et leur usage doit être préféré. [46]

En conclusion on peut donc dire que la pression artérielle doit être comprise entre 130/80 et 140/85 mm Hg chez la majorité des patients diabétiques. Une PA < 130/80 mm Hg mais > 120/75 mm Hg est recommandée chez les patients à risque de progression de la maladie rénale (dès le stade de microalbuminurie) ou ayant un antécédent d'AVC.

d) Antiagrégants plaquettaires et diabète

L'ensemble des données de la littérature montre que le sujet diabétique, en particulier de type 2, a un niveau de risque similaire à celui des patients non-diabétiques ayant eu un événement coronaire et que les diabétiques ayant un événement clinique coronaire ont un risque de récurrence coronaire beaucoup plus important que le coronarien non diabétique.

L'hyperthrombogénicité des diabétiques qui associe hyperactivité plaquettaire, hypercoagulabilité et hypofibrinolyse joue un rôle primordial dans les mécanismes conduisant à la prévalence plus élevée d'événements cardiovasculaires ischémiques observée au cours du DT2 [47] ; Cependant on a constaté que le bénéfice des antiplaquettaires majeurs (aspirine et clopidogrel) est inférieur à celui observé chez le patient non diabétique. Néanmoins le rapport bénéfice risque clinique sur la prévention de la récurrence des événements ischémiques vasculaires étant indéniablement favorable dans le DT2, comme dans le reste de la population générale, les antiagrégants plaquettaires sont donc indiqués en prévention secondaire dans le DT2.

Si toutefois l'indication des antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire est indiscutable, elle doit être évaluée en fonction du niveau de risque cardiovasculaire en prévention primaire car le niveau de preuve de leur intérêt dans cette situation n'est pas clairement établi et le risque hémorragique lié à l'aspirine n'est pas négligeable sur le long terme : par conséquent, en prévention primaire, à l'heure actuelle, la prescription des antiagrégants plaquettaires doit être réservée favorable aux patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, chez lesquels le rapport bénéfice-risque est favorable.

D'une façon générale, L'aspirine (à des doses entre 75mg et 160mg par jour) demeure indiquée en première intention, mais la prescription du clopidogrel peut se discuter en prévention secondaire, ainsi qu'en cas de récurrence ischémique sous aspirine ou en cas d'allergie à celle-ci.

2) Objectifs glycémiques

Le contrôle de l'hyperglycémie est un enjeu majeur en complément du traitement des autres facteurs de risque dans le traitement du DT2 pour limiter la survenue des complications. Les études interventionnelles telles que UKPDS, ACCORD, ADVANCE, STENO2 ont permis d'aboutir à des recommandations sur les cibles d'HbA1c pour le DT2 ; ces dernières font l'objet d'un consensus entre les experts américains de l'ADA (American Diabète Association, ceux européens de l'EASD (European Association for the Study of Diabete) et ceux de la HAS (Haute Autorité de Santé) en France qui les a publiées en janvier 2013 (tableau 14).

Si les recommandations de la HAS s'appuient sur des considérations économiques, le Statement ADA-EASD prend en compte la notion de « profil patient ». Le DT2 étant un état évolutif, les objectifs et traitements doivent être réévalués régulièrement, individualisés. Les critères permettant d'évaluer le profil patient sont simples : âge, ancienneté du diabète, comorbidités, fragilités surtout cardiovasculaire et rénale, espérance de vie, risque d'être victime d'hypoglycémies, surtout sévères, et gravité potentielle de leurs conséquences (risque de morbi-mortalité accrue), autres effets indésirables et motivation du patient.

Pour une majorité de patients DT2, l'objectif d'HbA1c est $\leq$ à 7 %. Pour un diabète récemment diagnostiqué avec une longue espérance de vie, la cible est ramenée à $\leq$ 6,5 %, à condition qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie.

Plus les patients sont « fragiles », plus la cible d'HbA1c s'élève : de 7 % à 7,5-8 % (voire même $<$ 9 % pour certains). Un message important est celui de l'**individualisation** de l'objectif glycémique selon le profil du patient, et la **réévaluation de cet objectif** si le profil du patient se modifie ou si des effets secondaires, dont la prise de poids ou les hypoglycémies, apparaissent.

Concernant les objectifs glycémiques, Il convient de rappeler qu'il n'y a aucun argument, ni épidémiologique, ni dans les études d'intervention, en faveur d'un mauvais contrôle glycémique, avec une HbA1c $>$ 9 % ; il n'y a pas non plus de borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c ; une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas.

La HAS rappelle que la mise en place des mesures hygiéno - diététiques (MHD) efficaces, est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique ; l'instauration d'un traitement médicamenteux est recommandée si 3 à 6 mois après leur mise en place, les MHD ne suffisent plus ou pas pour atteindre l'objectif glycémique cible. Elles doivent être maintenues lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux.

La surveillance du contrôle glycémique s'effectue d'après les recommandations par un dosage de l'HbA1c 4 fois par an, tous les 3 mois.

Tableau 15: Objectifs glycémiques : HbA1c cible en fonction du profil du patient DT2
(D'après les recommandations de la HAS : Haute autorité de santé de JANVIER 2013)

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

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases)

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

NB: D'après ces recommandations, les personnes âgées concernent des patients âgés de plus de 75ans.

B) Les Moyens thérapeutiques

1) Les mesures hygiéno-diététiques (MHD)

Elles correspondent à une modification du mode de vie portant sur la diététique et la pratique d'exercice physique, elles sont la base même du traitement du DT2 car leurs effets bénéfiques ont une répercussion sur l'ensemble des facteurs de risque du DT2 au premier rang desquels se trouvent le surpoids et l'obésité mais aussi sur la pression artérielle, la glycémie et la dyslipidémie ; d'après les recommandations de la HAS de 2013, elles doivent être expliquées au patient au démarrage de sa prise en charge et ceci avant même la prise en charge médicamenteuse. Le principal problème des MHD mis à part le fait qu'elles sont à terme insuffisantes à elles seules pour la prise en charge globale du DT2, est leur inscription dans la durée pour les patients qui ont souvent du mal à les respecter sur le long terme.

a) Mesures Diététiques

(Les principes diététiques de base exposés dans ce paragraphe sont issus du guide pratique du Diabète coordonné par A Grimadi en 2005.)

La réduction pondérale est le premier objectif de la prise en charge diététique du diabétique de type 2 si l'indice de masse corporelle [IMC = poids (kg)/taille (m)²] est > 25. Toute perte de poids, même limitée, a en effet un impact positif sur la glycémie. L'objectif peut être une perte de 5 à 10 % du poids initial sur 6 à 12 mois, qui permet une réduction de l'HbA1c% (sur un an entre 0,6 et 1,6 point de pourcentage selon l'importance de la perte pondérale) [48]

La diététique du patient DT2 doit reposer sur une alimentation équilibrée qui en réalité vaut également pour l'ensemble de la population générale, il ne s'agit pas d'un régime restrictif hypoglucidique mais au contraire d'un régime normoglucidique modérément hypocalorique.

La restriction calorique dépendra de l'enquête alimentaire (lors de la consultation souhaitable avec une diététicienne) ; il y a une individualisation des objectifs en fonction de la situation socioéconomique du patient, de ses préférences, et ceci afin de se donner les moyens d'obtenir une meilleure efficacité de ces mesures sans les rendre trop contraignantes et restrictives ce qui à terme ne peut qu'aboutir à un échec de leur mise en place.

D'une manière générale la restriction des apports caloriques doit se faire en priorité sur les graisses saturées (beurre, sauces, charcuteries, fromages gras, huiles, pâtisseries, viandes grasses) qui favorisent l'insulinorésistance et l'athérosclérose ; elle doit se faire aussi sur la diminution de la consommation d'alcool source de dyslipidémie.

L'apport en lipides doit privilégier les graisses insaturées (huiles végétales type colza, olive, les poissons y compris les poissons gras type hareng, sardine, par exemple), cet apport en lipides, ne doit pas dépasser 30 à 35% de la ration calorique quotidienne.

La restriction des apports glucidiques doit porter sur les sucres d'assimilation rapide, en revanche il faut privilégier les féculents et le pain.

Les apports glucidiques doivent représenter 45 à 50% de la ration calorique quotidienne.

Ce qui compte concernant les glucides apportés par l'alimentation est de considérer la rapidité l'ascension de la glycémie qu'ils vont provoquer après leur ingestion laquelle dépend du temps de transit gastrique (vidange gastrique diminuée par la richesse en fibres alimentaires du bol alimentaire) ; d'autre part, il faut considérer l'index glycémique d'un aliment, c'est à dire l'importance de l'hyperglycémie qu'il va provoquer en comparaison à l'aliment de référence qu'est le glucose :

- Fort pouvoir hyperglycémiant (index élevé) : pain blanc, pomme de terre
- Peu hyperglycémiant : laitages, légumineuses (lentilles, haricots)

Ainsi il est conseillé d'associer à chaque apport glucidique (pain et féculents) une portion de légumes riches en fibres et/ou des fruits ; de même pour limiter les poussées hyper glycémiques, il est conseillé de fragmenter les apports glucidiques : il est donc nécessaire de répartir l'apport calorique pour un sujet DT2 comme pour l'ensemble de la population, en faisant au moins 3 repas par jour et en y associant éventuellement (du moins pour les patients DT2), une collation (en matinée ou fin d'après-midi) afin d'éviter les grignotages et les compulsions alimentaires.

b) L'exercice physique

Chez les patients diabétiques de type 2, une activité physique régulière a un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire et le bien-être. L'hygiène de vie, y compris l'activité physique, fait ainsi partie intégrante du traitement de base de tout diabétique.

En général, chez les patients diabétiques de type 2 pratiquant une activité physique régulière, on observe un effet favorable sur la glycémie (en moyenne, une baisse de l'hémoglobine glyquée de 0,6%, ce qui produit le même effet hypoglycémiant que certains antidiabétiques oraux), sur le profil lipidique (augmentation du HDL-cholestérol et baisse des triglycérides) et également sur la pression artérielle, même en l'absence de perte de poids. La plupart de ces effets ont été observés avec une activité physique d'une durée de 45 à 50 min par séance à raison de trois séances hebdomadaires.

Selon l'intensité et la durée de l'activité physique, la masse grasseuse et l'adiposité viscérale peuvent diminuer et parfois l'indice de masse corporelle (IMC) également [49].

L'activité physique ne se limite pas au sport, c'est aussi l'activité quotidienne (marche, jardinage, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur); pour être efficace, il faut qu'elle soit prolongée et quasi quotidienne.

Les arguments en faveur des bénéfices de l'exercice physique sont avant tout physiopathologiques, en effet l'exercice physique a un effet insulin like au niveau musculaire en augmentant le transport intracellulaire de glucose ainsi que son métabolisme pour fournir l'énergie nécessaire au travail musculaire, de plus au niveau musculaire il y a reconstitution des réserves en glycogène après l'effort.

Tout ceci va entraîner une réduction de l'hyperglycémie ;
De plus en fonction du type d'activité physique, on assiste à un développement de la masse musculaire ainsi qu'à une augmentation de la densité capillaire des muscles striés et une réduction du stockage des lipides intramusculaires.

Il semblerait d'après certaines études que la combinaison d'exercice de résistance (exercice bref et intense de type aquagym, renforcement musculaire, gym douce) et d'une activité physique de type endurance (exercice prolongé et d'intensité modérée type marche, natation, vélo) soit la plus efficace ce pour obtenir des bénéfices cliniques importants [50] ;

Néanmoins il est important d'adapter l'exercice physique aux capacités individuelles des patients, leurs préférences ainsi qu'en fonction de leurs comorbidités et pathologies (par exemple en fonction de la présence de douleurs chroniques articulaires, dues à l'arthrose en particulier chez les patients les plus âgés).

Comment prescrire l'activité physique chez le DT2 ?

Tout débute par un diagnostic visant à apprécier l'activité lors de la vie professionnelle, les loisirs, les transports, et les occupations sédentaires. Il faut aussi évaluer les freins (fatigue, crainte des hypoglycémies), les facteurs favorisant la reprise d'une activité physique. De manière générale, hormis le mal perforant plantaire qui constitue une contre-indication absolue, l'activité physique est possible et bénéfique même en présence de complications : elle n'aggrave pas une rétinopathie traitée et stable, mais doit être pratiquée en évitant les exercices s'accompagnant d'une poussée tensionnelle en cas de rétinopathie proliférante ; elle exerce un effet protecteur sur la fonction rénale, malgré une augmentation transitoire de la microalbuminurie, observée même chez les sujets sains. Ses bénéfices cardiovasculaires surpassent largement les risques d'arythmie et d'accident thrombotique (le risque d'événement clinique grave a été évalué à 0,74 par million d'heures d'exercice musculaire chez plus de 25 000 patients réadaptés en centre spécialisé).

Avant la reprise d'une activité physique, il est inutile de faire un bilan exhaustif, hormis le dépistage d'une ischémie myocardique silencieuse chez les DT2 à très haut risque. Une épreuve d'effort permet alors d'ajuster la prescription (entraînement et traitement antihypertenseur) en fonction du seuil de dyspnée et de la fréquence cardiaque maximale.

2) Traitements médicamenteux hypoglycémiants du DT2

La mise en place des MHD est primordiale dans le traitement du DT2, cependant elles sont souvent insuffisantes avec la dégradation de l'équilibre glycémique qui se produit au fil du temps, par conséquent si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux hypoglycémiant sera instauré.

Les deux principales anomalies conduisant à l'apparition et à l'aggravation du diabète sont l'insulinorésistance d'une part et le déficit insulinosécrétoire d'autre part. Plusieurs classes pharmacologiques visant à corriger l'une ou l'autre de ces anomalies sont disponibles sur le marché ; on distingue classiquement les médicaments insulinosensibilisateurs et les médicaments insulinosécrétagogues.

La plupart sont des molécules plus ou moins anciennes mais il y a une classe médicamenteuse relativement récente appartenant à la catégorie des insulinosécrétagogues : celle des de la voie des incrétines dans laquelle on distingue les incretinomimétiques et les incretinomodulateurs, ces derniers étant en fait les inhibiteurs de la DDP4 ou gliptines, sujet de ce mémoire. L'apport d'insuline exogène fait également partie des traitements envisageables dans le DT2.

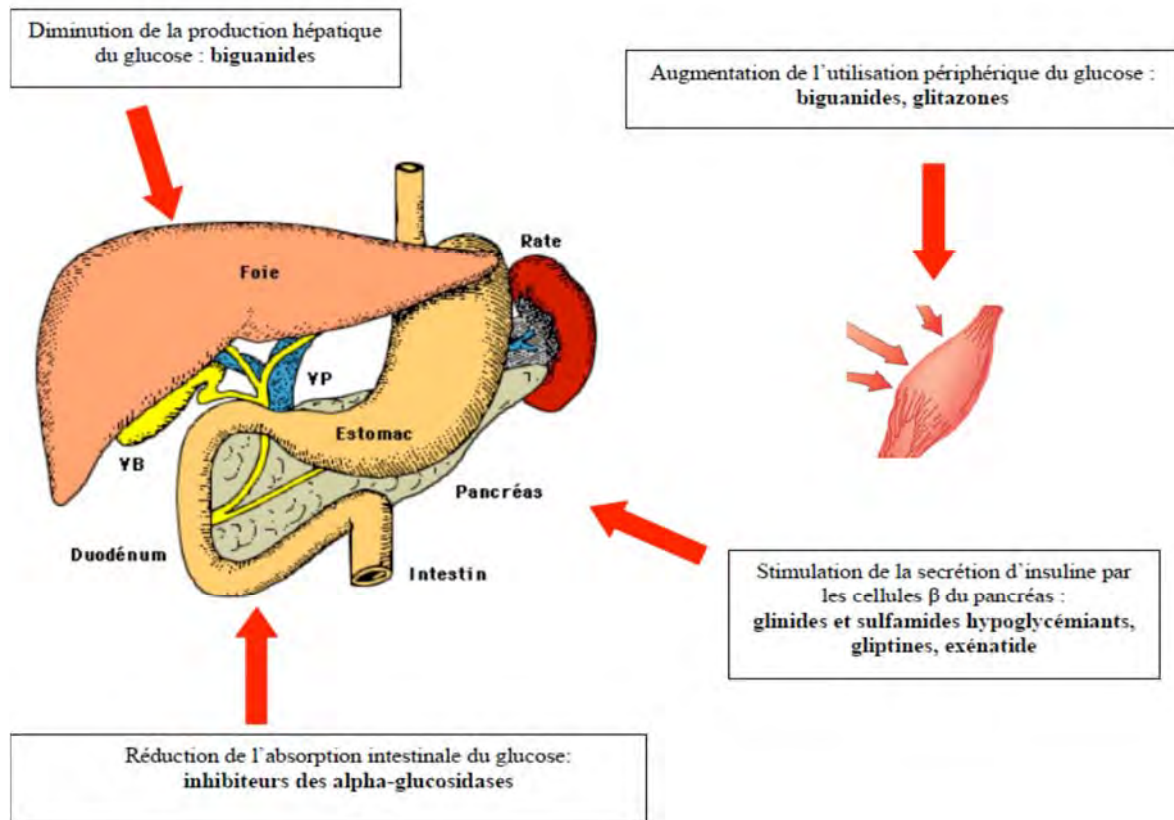
Enfin, il existe une toute nouvelle classe d'agents hypoglycémiants en cours d'évaluation, déjà en partie disponible aux USA (une molécule autorisée en mars 2013) et en Europe une autre molécule de la classe a reçu une AMM (autorisation de mise sur le marché) en novembre 2012 mais aucune n'est encore disponible en France. Il s'agit des inhibiteurs SGLT- 2 lesquels semblent particulièrement intéressants de par leur mode d'action original innovant indépendant de l'insuline car il s'agit d'inhiber une partie de la réabsorption du glucose qui se produit normalement au niveau rénal, entraînant ainsi une élimination de glucose par le rein.

Il faut préciser que dans la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, que nous analyserons dans la troisième partie de ce mémoire, il est nécessaire le plus souvent à un moment ou un autre d'associer ces médicaments entre eux afin d'optimiser le contrôle glycémique pour atteindre l'objectif glycémique cible fixé pour le patient DT2.

Nous allons étudier de façon non exhaustive les différentes classes pharmacologiques afin de mieux appréhender en fonction de leurs propriétés, la place que chacune occupe dans la stratégie thérapeutique de la maîtrise de l'hyperglycémie.

Le schéma suivant représente la cible thérapeutique des principaux médicaments hypoglycémiants disponibles en thérapeutique.

On remarquera que la classe des glitazones n'est plus disponible sur le marché français depuis 2011.



(Schéma tiré des cours Médecine de DCEM3 Pharmacologie chapitre 18 Traitements Antidiabétiques oraux 2009)

2-1 Les Insulinosensibilisateurs

2-1-1 Les Biguanides

Le seul représentant de cette classe est la metformine ; son mode d'action n'est pas encore totalement élucidé.

La metformine est l'une des plus anciennes molécules parmi les antidiabétiques oraux (ADO). Son effet sur la glycémie résulte de la diminution de la production hépatique de

glucose et de l'augmentation du transport de glucose dans les cellules musculaires. Elle améliore aussi le profil lipidique et la stéatose hépatique [51].

Son mécanisme d'action est représenté dans la figure 4 : La metformine agit via un régulateur cellulaire majeur du métabolisme lipidique et glucidique, l'AMP protéine kinase (AMPK). Par phosphorylation et activation de l'AMPK, la metformine conduit à une augmentation du métabolisme hépatique des lipides et du glucose. Il en résulte une diminution de la production de VLDL (very low density lipoproteins) par la réduction de la synthèse hépatique des lipides, ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique par augmentation de l'oxydation des acides gras améliorant la sensibilité à l'insuline. En outre, la metformine améliore le transport du glucose au niveau des cellules musculaires et diminue la production hépatique de glucose (diminution de la néoglucogenèse).

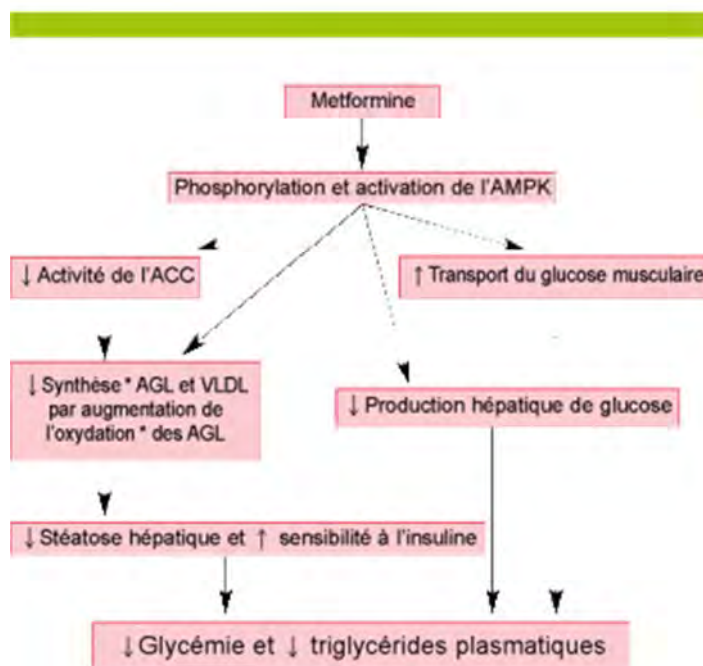


Figure 4 : Mécanisme d'action de la metformine

ACC : acetyl Coa Carboxylase ; AGL : acides gras libres ; AMPK : AMP protéine kinase ; VLDL : Very Low Density Lipoproteins

*au niveau hépatique

Elle ne modifie pas l'insulinosecrétion ce qui permet d'éviter le risque d'hypoglycémie ; son efficacité sur la glycémie est mesurée par une diminution du

taux d'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5% ; elle n'entraîne pas de prise de poids (elle peut même entraîner une perte pondérale ou une stabilité pondérale surtout quand elle est associée à certains autres traitements hypoglycémisants qui font perdre du poids comme l'insuline exogène) ; elle est administrée par voie orale. C'est de plus le seul ADO qui ait prouvé un effet bénéfique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients DT2 en surpoids (étude UKPDS) [52].

Sous metformine chez les patients DT2 ayant un $IMC > 28 \text{ kg/m}^2$, l'incidence des événements liés au diabète et la mortalité totale étaient réduites d'environ un tiers comparativement au groupe de traitement conventionnel, mais aussi aux autres groupes de traitement intensif, conférant un bénéfice propre, au-delà du contrôle glycémique, à la metformine chez des diabétiques de faible durée de la maladie. Dans l'article analysant les données accumulées pendant la dizaine d'années qui ont suivi la fin de l'essai UKPDS, le bénéfice associé à la metformine se confirmait. Tous ces éléments font de la metformine la molécule de choix en première intention chez l'ensemble des patients DT2, lorsqu'un traitement pharmacologique est indiqué en première intention que les patients soient obèses (80% des cas) ou pas.

La posologie moyenne quotidienne est de l'ordre de 850 milligrammes 2 fois par jour et la posologie maximale est de 3 grammes / jour.

Spécialités disponibles : GLUCOPHAGE ° (généricable dosage 500- 850-1000mg)

STAGID° (non généricable dosage 700mg)

Parmi les effets indésirables, il faut signaler la survenue fréquente (plus d'une personne sur 10) de troubles digestifs tels que des ballonnements, nausées et diarrhées à l'instauration du traitement, mais ces derniers sont le plus souvent transitoires si la posologie est instaurée progressivement et si l'administration est faite en milieu ou fin de repas.

Un effet indésirable rare mais potentiellement grave est le risque de survenue d'acidose lactique qui est due soit à des prescriptions inappropriées soit au non-respect des contre-indications : anesthésie ou injection de produit de contraste iodé, insuffisance rénale, état hypoxique, insuffisance hépatocellulaire, infarctus du myocarde à la phase aiguë ou très récent, insuffisance respiratoire sévère. La metformine est éliminée complètement par le rein sans être métabolisée.

Concernant son utilisation en cas d'insuffisance rénale, un certain nombre d'études montrent que, entre 60 et 30 ml/min, la metformine peut continuer à être utilisée en l'absence de risque démontré d'acidose lactique ; les sociétés savantes recommandent une diminution de posologie de moitié pour des débits de filtration glomérulaire compris entre 60 et 30 ml/min. Au-dessous de 30 ml/min de clairance tout le monde s'accorde pour préconiser son arrêt [53].

La metformine est une molécule dont l'intérêt ne fait que se confirmer avec le temps non seulement chez les patients DT2 car elle a le plus haut niveau de preuve de prévention cardiovasculaire parmi les médicaments antidiabétiques, ce qui est un

atout majeur quand on sait que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité du DT2 ; de plus depuis quelques années, il apparait d'après des études épidémiologiques et expérimentales (modèles cellulaires in vitro et animaux) que la metformine possède des propriétés antitumorales et serait ainsi capable de limiter le risque de survenue de cancers [54].

Des essais cliniques sont actuellement en cours en cancérologie avec la metformine afin de déterminer si à l'avenir il sera envisageable de l'utiliser dans le cadre d'une chimiothérapie anticancéreuse.

2-1-2 Les Glitazones

Nous ne dirons qu'un mot de cette classe thérapeutique dont les deux molécules Pioglitazone (ACTOS®) et Rosiglitazone (AVANDIA®) ne sont plus commercialisées en France depuis respectivement 2011 et 2010 [55] [56].

En effet la classe des thiazolidinediones semblait prometteuse au départ étant donné leur mode d'action permettant de réduire l'insulinorésistance hépatique et musculaire ; leur efficacité sur la glycémie s'est retrouvée en mono comme en bithérapie (avec notamment la metformine) avec une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1%.

- Les effets secondaires sont essentiellement : Gain de poids (en moyenne 2 à 4 kilos après 3 à 6 mois de traitement)
- Des œdèmes par rétention hydro sodée (3 à 10% des sujets traités)

Cependant une réévaluation de la Rosiglitazone par l'agence européenne du médicament en 2010, a jugé le bénéfice risque de cette molécule défavorable compte tenu d'une augmentation du risque de la survenue d'événement cardiovasculaire et l'AMM de cette molécule a été suspendue en 2010.

Quant à la Pioglitazone, des mises en garde de l'AFSSAPS (devenue aujourd'hui l'ANSM) en avril 2011 concernant un sur risque de cancer de la vessie, a conduit à une suspension de son AMM en juillet 2011.

Il faut souligner que les glitazones sont encore disponibles en thérapeutique aux USA mais leur prescription est restreinte et encadrée.

2-2 Les Insulinosécrétagogues

2-2-1 Les Sulfonylurées

Il s'agit des sulfamides hypoglycémiantes qui sont les plus anciens ADO utilisés dans le traitement du DT2 (depuis les années cinquante). Depuis la publication des résultats en 1998 de l'étude UKPDS, ils ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention du risque de la microangiopathie diabétique.

Il existe dans cette famille de médicaments plusieurs molécules qui se différencient par leur demi-vie biologique et leur durée d'action (de par la présence de métabolites actifs ou non); Les plus utilisés sont le glibenclamide (Daonil[®]), le gliclazide (Diamicon[®]) et le glimépiride (Amarel[®]).

Plus précisément, Les sulfonylurées agissent au niveau du canal potassique des cellules bêta. Leur fixation sur un récepteur membranaire entraîne une dépolarisation membranaire provoquant un influx du calcium. Cette augmentation du calcium intracellulaire induit une exocytose des granules d'insuline. La résultante de cette cascade est une augmentation de la réponse de la cellule bêta entraînant une plus grande sécrétion insulinaire suite à une stimulation glycémique [57].

Ils sont capables de réduire l'hyperglycémie des patients diabétiques de poids normal ou obèses (réduction HbA1c de 1 à 1,5%)

Leur effet indésirable le plus fréquent et le plus redouté est le risque d'hypoglycémie même si ce dernier est réduit avec la mise au point de formulations galéniques à libération modifiée ; de plus ces médicaments entraînent à terme une prise de poids (consécutive à un hyperinsulinisme relatif).

Leur efficacité est rapide mais l'effet pharmacologique s'épuise au fil du temps comme cela a pu être démontré dans l'étude ADOPT qui a comparé l'efficacité sur le contrôle glycémique des glitazones, de la metformine et d'un sulfamide (le glibenclamide) en monothérapie (Scheen AJ. Etude ADOPT : quel antidiabétique oral initier chez le patient diabétique de type 2 ? Rev Med Liège 2007; 62 : 1 : 48-52).

Le choix du traitement va tenir compte des caractéristiques du patient, à savoir essentiellement son âge, sa fonction rénale ainsi que la compliance médicamenteuse supposée. On tiendra également compte des caractéristiques du médicament à savoir son effet hypoglycémiant, sa demi-vie et sa durée d'action biologique ainsi que ses effets secondaires.

Les molécules qui ont une longue demi-vie d'action biologique (le glibenclamide, le glimépiride) peuvent être données une fois par jour ; elles sont donc des molécules de choix dans les situations de mauvaise compliance médicamenteuse.

Elles entraînent une plus grande inhibition de la production hépatique nocturne de glucose et permettent par ce mécanisme un meilleur contrôle de la glycémie à jeun. Ces bénéfices sont cependant contrebalancés par un risque accru d'hypoglycémie (particulièrement avec le glibenclamide).

Chez les personnes âgées, il faut utiliser de préférence des molécules de courte demi-vie sans métabolites actifs (glipizide, gliclazide). Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine toutefois > 30 ml/min), des molécules sans métabolites actifs (glipizide, gliclazide) ou dont l'élimination n'est pas exclusivement rénale (glimépiride) peuvent être utilisées.

Ainsi, on voit toute l'importance de l'éducation du patient DT2 traité par sulfonyleurée : en effet, le principal risque des sulfonyleurées est le risque d'hypoglycémie et le patient doit être instruit sur la prévention, les symptômes ainsi que le traitement de ces hypoglycémies. Le patient devra par ailleurs être instruit sur l'attitude à avoir en cas de maladie ou de vomissement et sur la façon d'adapter son traitement ou sa diète en cas d'activité physique inhabituelle.

Les deux tableaux suivants présentent les caractéristiques propres des principales molécules de la classe.

	Demi-vie	Durée d'action biologique	Métabolisme	Elimination
Tolbutamide	4 h	6-10 h	Foie M.* inactifs	Rein 100%
Chlorpropamide	24-48 h	24-72 h	Foie M.* actifs	Rein >90%
Gliclazide	6-15 h	18-24 h	Foie M.* inactifs	Rein 70%
Glibornuride	6-12 h	18-24 h	Foie M.* actifs	Rein 70%
Glimépiride	5-7 h	> 24 h	Foie M.* actifs	Rein 50%
Glipizide	3-5 h	16-24 h	Foie M.* inactifs	Rein 80%
Glibenclamide	6-10 h	18-24 h	Foie M.* actifs	Rein 50%

Tableau 16 : Caractéristiques métaboliques des sulfonyleurées [58]

D'après La Revue Médicale Suisse n°650 (juin 2001)

	Glimépiride	Glibenclamide	Gliclazide	Glipizide	Glibornuride
Doses initiales	1-2 mg/j	2,5-5 mg/j	12,5-25 mg/j	5 mg/j	80 mg/j
Doses habituelles d'entretien	1-4 mg/j	2,5-5 mg/j	50 mg/j	15 mg/j	160 mg/j
Doses maximum	6 mg/j	15 mg/j	75 mg/j	40 mg/j	240 mg/j
Doses initiales p. âgées ¹	1 mg/j	1,25 mg/j	12,5 mg/j	2,5 mg	40 mg/j
Fréquence d'administration	1x/j	2 x/j si > 10 mg	2-3 x/j si > 50 mg	2-3 x/j si > 10 mg	2-3 x/j si > 120
Augmentation doses/2 sem.	2 mg/j	2,5 mg/j	12,5 mg/j	2,5-5 mg/j	40 mg/j
Augm. doses p. âgées ²	1 mg/j	1,25 mg/j	12,5 mg/j	2,5 mg	40 mg/j

Tableau 17 : Principes de prescription des sulfonylurées les plus utilisées

D'après La Revue Médicale Suisse n°650 (juin 2001)

1 : Doses initiales pour personnes âgées. 2 : Augmentation des doses pour personnes âgées

Concernant leur profil de sécurité cardiovasculaire, aucune conclusion définitive ne semble pouvoir être apportée aujourd'hui concernant les sulfonylurées : en effet si leur rôle bénéfique n'est pas prouvé sur le risque cardiovasculaire du DT2, leur rôle délétère ne l'est pas non plus de façon concluante ; on sait en revanche d'après les résultats de méta analyses rétrospectives que l'impact cardiovasculaire pourrait être différent d'une molécule à une autre dans la famille des sulfonylurées[59].

Le tableau suivant récapitule les sulfonylurées disponibles en France en 2014

Molécule (DCI)	Spécialité	Dosage / cp	Posologie quotidienne	commentaires	Durée d'action
Glipizide	Glibénèse	5 mg	1à 4cp / J en 2à 3 PRISES	généricable	Moyenne < à 12h
Glipizide	Ozidia	5mg ou 10mg	1à2cp en une prise	Forme LP (uniquement si < à 65 ans)	Très longue ≥à 24h
Gliclazide	Génériques	30mg	1 à4cp en 1 prise petit déjeuner	Forme LM	Longue 12-24h
Gliclazide	Diamicron	60mg	1à 2cp en 1 prise petit déjeuner	Forme LM	Longue 12-24h
Gliclazide	Génériques	80mg	1à2cp en 2 prises		Longue 12-24h
Glibenclamide	Daonil ; Daonil faible Héli-Daonil	5mg 1,25mg 2,5mg	Jusqu'à 15mg/J en 2à 3 prises	généricable	Longue 12-24h
Glimepiride	Amarel	1 ; 2 ; 3 ; 4 mg	Jusqu'à 6mg/J en 1 prise/j	générale	Longue 12-24h

Tableau 18 réalisé d'après les données du Vidal On Line consulté en février 2014 et du Dorosz 2010

DCI : dénomination commune internationale ; LP : libération prolongé ; LM : libération modifiée

2-2-2 Les Glinides

Il s'agit d'une classe thérapeutique dont la structure chimique est proche de celle des sulfamides et leur mode d'action au niveau de la stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas est similaire aux sulfamides : les glinides agissent par stimulation de la sécrétion pancréatique d'insuline à travers l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants (comme les sulfamides mais sur un site d'action différent) [60].

Mais ils se distinguent des sulfamides par leur action rapide et de courte durée. Ces caractéristiques les rendent intéressants pour le contrôle de la glycémie postprandiale, diminuant en même temps le risque d'hypoglycémie.

Leur efficacité sur la glycémie est comparable à celle des sulfamides.

Les deux représentants de cette classe de médicaments sont le répaglinide (Novonorm) et le natéglinide (Starlix) mais le seul représentant de cette classe en France est le repaglinide (Novonorm°).

Le répaglinide est métabolisé par voie hépatique. Ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et par les selles. Moins de 10% de la substance primaire est éliminée par les urines. Les études de pharmacocinétique chez des patients présentant plusieurs degrés d'IRC ont démontré sa sécurité d'emploi. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. Au total, le risque d'hypoglycémie induite par les glinides en cas d'IRC (insuffisance rénale chronique) reste nettement moindre qu'avec les sulfonylurées. L'utilisation du répaglinide peut être utile et sûre chez des sujets insuffisants rénaux sévères, voire chez les patients dialysés.

Actuellement les données sur son impact sur le plan cardiovasculaire sont peu nombreuses, néanmoins les experts estiment qu'il n'y a pas de surcroît de risque cardiovasculaire avec les glinides [61].

La posologie du répaglinide est adaptée individuellement jusqu'à une dose maximale de 4 mg par prise et 16mg par jour ; la prise s'effectue 1, 2, 3,4 fois par jour avant les principaux repas, entre 30 minutes avant et l'instant qui précède le repas. Les patients qui sautent un repas (ou prennent un repas supplémentaire), doivent apprendre à supprimer ou à ajouter une dose correspondant à ce repas. Il peut être associé à la metformine mais il ne faut pas l'associer aux sulfamides.

2-2-3 Les incretino-mimétiques et les incretino-modulateurs

2-2-3-1 Historique et définition de «l'effet incrétine»

L'effet incrétine a été découvert au début du XXème siècle suite à un constat : une administration orale de glucose, est suivie d'une sécrétion d'insuline plus importante qu'une administration intraveineuse d'une même quantité de glucose. En 1906, Albert V Moore propose les faits suivants : en réponse à l'ingestion de nutriments, des messagers sont produits par la muqueuse intestinale et stimulent la sécrétion d'insuline afin de faire baisser la glycémie. Le terme « incrétines » est alors employé pour la première fois et signifie hormones intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline.

La majoration de la réponse insulinaire que ces incrétines induisent en réponse à l'ingestion de glucose est appelé « effet incrétine » ; ce dernier est illustré par la figure 6.

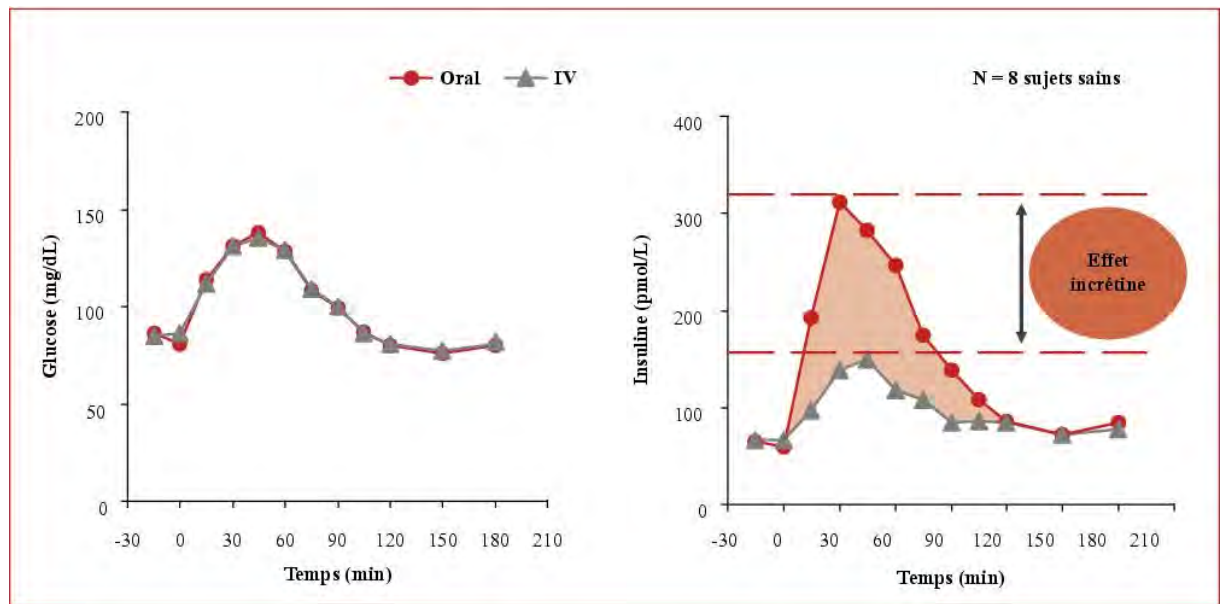


Figure 6 :L'effet « incrétine » est l'amplification de l'insulinosécrétion après administration de glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse (d'après Virally M Revue Sang Thrombose Vaisseaux 2008 n°9 p 453-61).

Il existe donc une ou plusieurs hormones digestives libérées lors du passage des nutriments qui permettent de potentialiser la sécrétion d'insuline induite par le glucose ; on estime qu'environ 50 à 70% de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas est liée à l'effet incrétine [62].

2-2-3-2 Les Incrélines

a) Historique et définition

La première incrétine a été isolée en 1973 à partir d'extraits d'intestin de porcs et a été dénommée Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) compte tenu de sa capacité à inhiber les sécrétions acides gastriques ; par la suite, il a été rebaptisé Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide.

En 1984, la seconde incrétine dénommée Glucagon Like Peptide 1 (GLP1) est découverte à partir du clonage et du séquençage du gène du pro glucagon ; en effet celui-ci code pour deux peptides analogues du glucagon le GLP1 et le GLP2 sécrétés par les cellules L intestinales.

A ce jour, seules deux hormones le GIP et le GLP1 entrent dans la définition stricte d'hormone incrétine chez l'homme et participent de manière équivalente à l'effet incrétine. [63].

b) Formes moléculaires, sécrétion et métabolisme des incrétines

Le GIP est la première des incrétines à avoir été découverte, il est sécrété par les cellules K du duodénum. Il s'agit d'un polypeptide comprenant 42 acides aminés ;

Le GLP1 est sécrété dans les cellules L de l'iléon distal et du jéjunum par clivage protéolytique de la molécule de pro glucagon ; deux formes circulantes de GLP1 sont biologiquement actives : le GLP1 (7-37) et GLP1 (7-36) qui ont une activité identique via le même récepteur mais le GLP1 (7-36) amide représente 80% des formes circulantes de GLP1 [64].

Seule l'administration orale et non parentérale de nutriments glucidiques et lipidiques stimule la sécrétion d'incrétines chez l'humain ; de plus, leur action dépend de la concentration plasmatique en glucose, la sécrétion d'incrétine est en effet inhibée lorsque la glycémie descend en dessous de 0,55g /l. La sécrétion des incrétines n'intervient que lorsque les concentrations plasmatiques de glucose sont supérieures ou égales à la normoglycémie ; ceci est un mécanisme de défense physiologique contre le risque d'hypoglycémie. La sécrétion du GLP1 se produit de manière très rapide de façon bi phasique comprenant un premier pic précoce de 10 à 15 minutes puis une seconde phase de 30 à 60 minutes.

Les deux peptides sont sécrétés dans le liquide interstitiel puis déversés dans la circulation où ils sont très rapidement métabolisés par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Elle clive la partie N-terminal du GIP et GLP-1 en métabolites inactifs (GLP1 9-36 et GIP 3-42).

La demi- vie du GLP1 dans la circulation est très courte de 60 à 90 secondes du fait de la dégradation extrêmement rapide de la molécule qui est éliminée en majeure partie par voie rénale.

Le GIP et le GLP1 vont exercer leurs actions biologiques en se fixant sur des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G qui active la voie de l'AMP cyclique.

c) Rôle physiologique des incrétines dans l'homeostasie glucidique

1) Effets pancréatiques

Le GLP1 et le GIP vont stimuler via leurs récepteurs sur les cellules β pancréatiques, la sécrétion d'insuline (augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire et exocytose des granules d'insuline) ; de plus le GLP1 peut stimuler la synthèse d'insuline. L'effet insulinosécrétagogue des incrétines est strictement gluco-dépendant et il disparaît lorsque la glycémie est inférieure à 0,55g/l.

Le GLP1 va aussi agir en inhibant les effets du glucagon de manière indirecte en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas et de manière indirecte via la sécrétion de l'insuline qui elle va inhiber la sécrétion de glucagon [65]. Cette freination de la sécrétion du glucagon est là aussi gluco-dépendante, ce qui n'empêche pas la contre régulation hormonale pour des glycémies inférieures à 0,6g/l.

Ainsi, le GLP1 permet de limiter la glycémie post-prandiale, il participe à l'homéostasie glucidique post-prandiale, non seulement en augmentant l'insulinosécrétion, mais aussi grâce à la réduction de l'action hyperglycémiante du glucagon qui contrôle la production hépatique du glucose.

Enfin, il a été démontré sur des modèles animaux, que les incrétines peuvent exercer un effet trophique sur la masse cellulaire β pancréatique par plusieurs mécanismes : - stimulation de la différenciation des cellules pro génitrices en Cellules β fonctionnelles.

- Stimulation de la Prolifération des cellules β
- Réduction de leur apoptose

Actuellement, ces données ont été observées chez l'animal notamment avec un agoniste du GLP1 mais ne sont pas confirmées chez l'homme [66].

2) Effets extra-pancréatiques

Seul le GLP1 semble exercer des effets extra- pancréatiques qui participent au maintien de l'homéostasie glucidique.

Il ralentit la vidange gastrique et réduit le péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome ; cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose et une diminution des excursions glycémiques post-prandiales [67].

De plus, le GLP1 a un effet satiétogène par l'intermédiaire de ses récepteurs (GLP1R), situés au niveau du système nerveux central : il y a à ce niveau une modification des circuits neuronaux qui contrôlent la prise alimentaire.

Le tableau 17 récapitule les actions physiologiques du GLP1.

Tableau 17	GIP	GLP1
Activités physiologiques		
Sécrétion insuline	stimulée	stimulée
Sécrétion glucagon	-	inhibée
Prise alimentaire	-	réduite
Vidange gastrique	-	ralentie
Synthèse insuline	-	stimulée
Prolifération β cellulaire	favorisée	favorisée
D'après Virally et coll (Sang Thrombose Vaisseaux n°9 novembre 2008)		

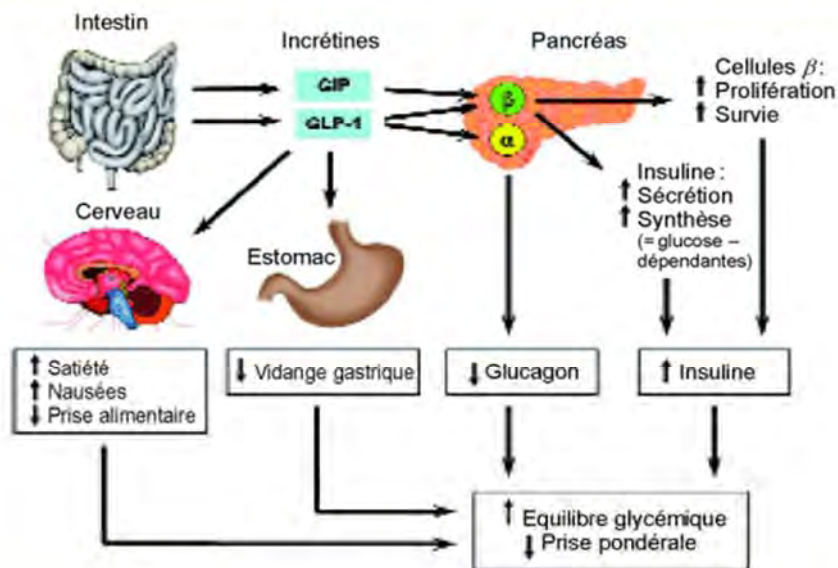


Figure 7 : Rôles physiologiques du GLP1 et GIP sécrétés après une prise alimentaire. (D'après la Revue Médicale Suisse n°114 du 06 /06 /2007 : Traitement du Diabète de type 2 : qu'attendre des analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4)

d) Effets cardiovasculaires du GLP1

Les récepteurs du GLP1 sont exprimés chez l'homme au niveau cardiaque (myocarde), mais leur localisation n'est pas précisément connue ; de plus les effets cardiovasculaires du GLP1 semblent également passer par d'autres récepteurs extra- cardiaques : il y a des récepteurs au GLP1 au niveau du système nerveux central dans des zones intervenant dans la régulation du système cardiovasculaire ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales coronaires[68] ; des récepteurs sont aussi présents au niveau rénal.

Les données expérimentales chez le rat et chez le sujet sain ou insulino-résistant et obèse (profil du DT2) montrent que le GLP1 exerce un effet natriurétique (augmentation de l'excrétion d'eau et de sodium), ceci permettrait donc de faire baisser la PA (pression artérielle) [69] ;

De plus chez l'homme, chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque aigüe dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde, la perfusion continue de GLP1 permet une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche que les sujets soient diabétiques ou non [70].

Ces données chez l'homme ont été sous tendues au départ par des expérimentations animales (chez le rat) mettant en évidence le rôle cardioprotecteur du GLP1 (en cas d'ischémie myocardique ou de cardiomyopathie); le GLP1 intervient à ce niveau par l'intermédiaire de l'insulinosécrétion (amélioration de la contractilité du myocarde en augmentant la consommation myocardique de glucose grâce à l'insuline), mais aussi par une action centrale faisant intervenir le système nerveux autonome. Par ailleurs le métabolite du GLP1, inactif du point de vue métabolique le GLP1 (9-36) semble posséder par contre les mêmes capacités cardioprotectrices que le GLP1 natif. Enfin, un certain nombre des effets du GLP-1 au niveau cardiovasculaire pourraient être indirects et secondaires à la réduction pondérale : amélioration du profil lipidique (baisse des triglycérides et augmentation du HDL-cholestérol, diminution de la pression artérielle systolique et diastolique.

Les effets pléiotropes du GLP1 au niveau cardiovasculaire laissent supposer que leur utilisation en thérapeutique pour traiter le DT2 pourrait avoir un impact clinique particulièrement intéressant afin de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire, complication majeure de cette pathologie.

2-2-3-3 Anomalies physiopathologiques de « l'effet incrétine » dans le DT2 et stratégies thérapeutiques

L'effet incrétine » est diminué au cours du diabète de type 2, alors que, chez le sujet non diabétique, environ 60 % de la sécrétion d'insuline, après un repas, est liée à l'effet « incrétines », celui-ci ne permet qu'une potentialisation d'environ 8% chez le diabétique de type 2 (figure 7).

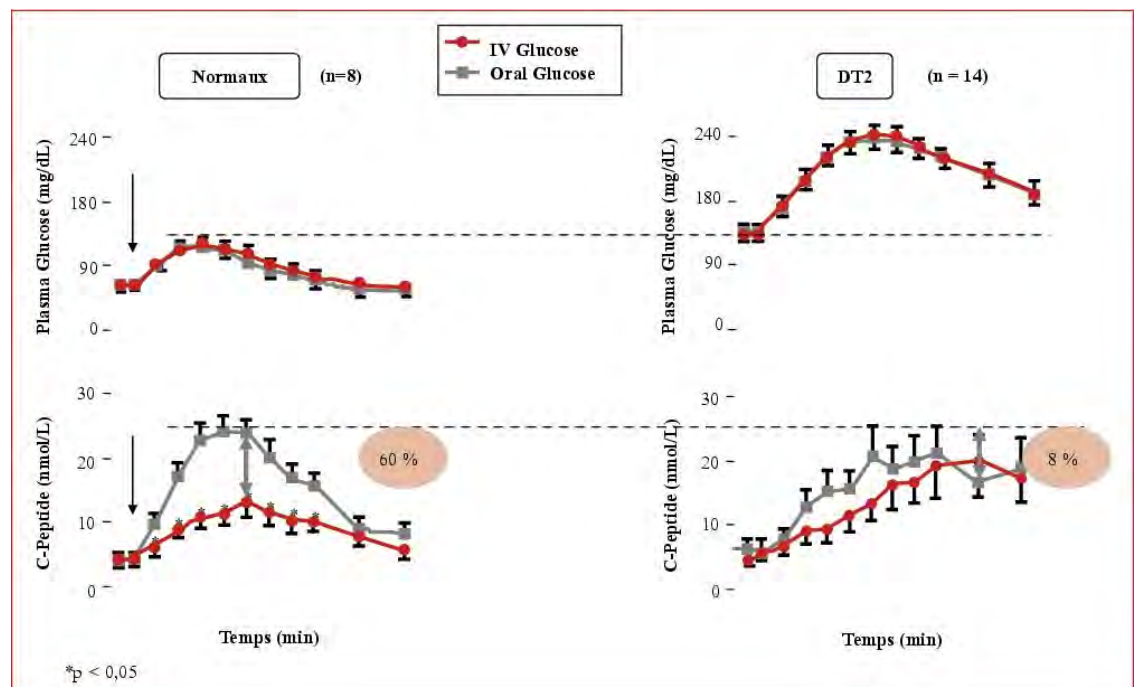


Figure 8: Diminution de l'effet incrétine au cours du DT2. (D'après Virally M Revue Sang Thrombose Vaisseaux 2008 n°9 p 453-61).

Il faut souligner que les anomalies diffèrent entre les 2 incrétines : Chez les diabétiques de type 2, la concentration de GIP est normale, mais son effet est altéré, alors que la concentration de GLP-1 est diminuée, mais son effet insulinothrompique conservé. L'administration de GLP-1 chez un sujet DT2, induit une augmentation de la réponse insulinosécrétoire similaire à celle observée chez des sujets témoins, alors que l'effet du GIP est absent chez des diabétiques [71].

Les raisons de la diminution de l'effet incrétine dans le DT2 sont mal connues, mais de plus en plus d'arguments laissent penser que c'est un phénomène secondaire plutôt que primaire.

Face à ce constat, le GLP-1 est un très bon candidat au développement de molécules dans le traitement du diabète de type 2 [72]. Il est préféré au GIP en raison de son activité conservée. Les travaux de référence de Nauck et al. montrent qu'une perfusion de GLP-1 à un diabétique de type 2 entraîne une diminution de la glycémie qui est liée à une stimulation de la sécrétion d'insuline et un freinage de celle du glucagon. Ces actions sont glucodépendantes, c'est-à-dire que dès que la glycémie atteint des valeurs basses, la sécrétion d'insuline s'arrête ainsi que l'inhibition du glucagon.

Les effets pharmacologiques du GLP-1 sont apparus donc rapidement comme d'un grand intérêt potentiel dans le diabète de type 2. Mais l'utilité du GLP-1 est limitée du fait de sa dégradation extrêmement rapide par la DPP-4. Aussi, deux approches thérapeutiques ont été développées :

- – les analogues du GLP-1 (GLP-1 receptor agonist), ils ont été modifiés par rapport au GLP1 humain pour résister à la dégradation par l'enzyme DPP-4

Ils sont actifs plus longtemps et miment l'action physiologique du GLP1 endogène en se fixant sur ses récepteurs

- – les inhibiteurs de la DPP-4 (DPP4 inhibitor) qui préviennent la dégradation du GLP-1₇₋₃₆ et prolongent ainsi la durée de vie du GLP-1 actif ; c'est cette classe qui va être plus particulièrement étudiée dans la deuxième partie de ce mémoire.

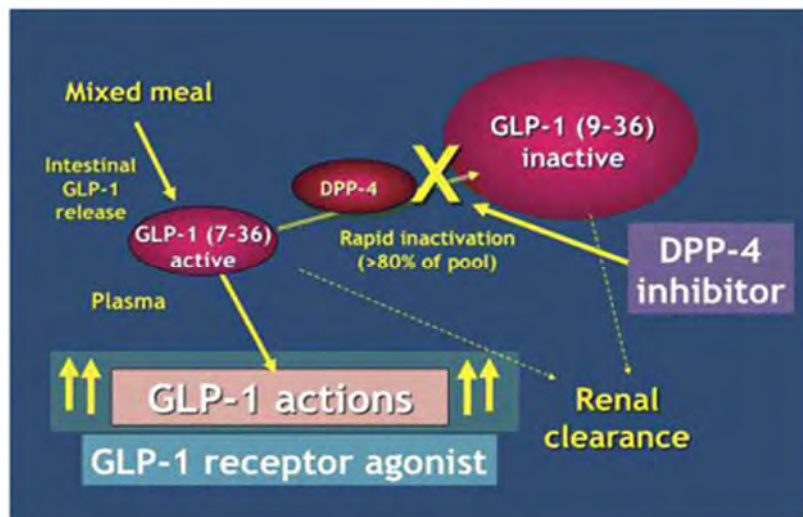


Figure 9 : Sites d'actions des Approches thérapeutiques agissant sur la voie métabolique du GLP1 (d'après Kieffer TJ, Habener JF. *Endocr Rev.* 1999;20(6):876-91).

1 °Les Analogues du GLP1

Cette classe pharmaceutique récente compte deux représentants commercialisés en France :

L'exénatide (BYETTA®) en 2008

Le Liraglutide (VICTOZA®) en 2009

L'exénatide est un polypeptide de 39 acides aminés qui est la version synthétique de l'exendine 4, puissant agoniste du GLP1, produit par les glandes salivaires d'un lézard, le monstre de Gila. Il a une homologie de séquence de 53% avec le GLP-1 humain et lie le récepteur du GLP-1 avec une affinité supérieure au GLP-1 lui-même [73].

Le Liraglutide est lui aussi un polypeptide, analogue du GLP1 humain (97% d'homologie) qui a subi deux modifications : une substitution d'acide aminé en position 34 et une liaison à un acide gras libre qui a pour but d'établir une liaison non covalente du liraglutide à l'albumine. Par cette modification, l'absorption du liraglutide au niveau du site d'injection est retardée ainsi que la clairance rénale [73].

De nature peptidique, ils seraient détruits en cas d'administration orale, ils sont donc administrés par voie sous-cutanée.

- Pharmacocinétique et efficacité glycémique

Les taux plasmatiques maximaux d'exénatide qui est éliminé par les reins sont atteints environ 2 heures après l'injection et la demi-vie est de 3-4 heures. L'effet biologique dure environ 8 heures et son élimination est rénale. La dose de départ est de 5 µg 2 x/jour pour environ quatre semaines suivie par une augmentation à 2 x10 µg/jour. L'efficacité sur l'HbA1c correspond à une baisse d'environ 0,8-1% après six mois couplée à une perte de poids d'environ 2-3 kg [74] ;

Le Liraglutide atteint des concentrations plasmatiques maximales 10-14 h après l'injection et la demi-vie est de 11-13 heures ; il est métabolisé comme les grosses protéines et aucun organe n'a pu être identifié comme étant responsable de son élimination. Il est administré en une seule injection par jour. Le liraglutide diminue les glycémies à jeun et postprandiales et les taux d'HbA1c jusqu'à 1,75% tout en provoquant une perte de poids significative.

- Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'origine gastro-intestinale avec des nausées, parfois des vomissements ou des diarrhées mais dans la majorité des cas, ces effets s'estompent avec le temps. L'exénatide ne provoque en principe pas d'hypoglycémie sauf lorsqu'il est combiné avec des substances hypoglycémiantes. Environ 40-50% des patients traités par exénatide développent des anticorps d'affinité et de titre relativement faibles. Ces anticorps n'ont pas été associés avec une diminution de l'efficacité antidiabétique ; néanmoins chez les patients avec des anticorps de titre élevé, la substance pourrait être moins efficace. L'effet secondaire potentiel le plus sérieux mais rare est la pancréatite aiguë.

Pour le Liraglutide, Les effets secondaires sont similaires à ceux de l'exénatide et consistent en nausées, vomissements et diarrhées mais généralement de peu d'intensité et transitoires. La survenue d'hypoglycémie est rare en l'absence de traitement hypoglycémiant et on observe des anticorps anti-liraglutide chez 9-13% des patients. De rares cas de pancréatite ont aussi été rapportés avec cette substance. L'évolution des pancréatites aiguës a été le plus souvent favorable (rares cas de nécroses ou de décès), l'imputabilité au traitement demeure incertaine.

- Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 60-90ml/min) il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire, en revanche en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, l'utilisation des 2 molécules n'est pas recommandée ; pour l'insuffisance hépatocellulaire, seul l'exénatide est utilisable sans adaptation posologique, le liraglutide n'est alors pas recommandé.

Les agonistes du GLP1 n'entraînent pas d'hypoglycémie par eux-mêmes, mais ils ne sont pas indiqués en monothérapie (cf leur place dans la stratégie thérapeutique), le risque d'hypoglycémie est augmenté en cas d'association aux sulfamides et dans ce cas, la posologie de ces derniers peut être réduite.

L'utilisation des agonistes du GLP1 a été associée à la survenue de quelques cas (rares) de pancréatites aiguës, c'est pourquoi, en cas de symptomatologie évocatrice (douleur abdominale aiguë persistante), le traitement par agoniste du GLP1 devra être stoppé.

- Posologies, modalités de manipulation et de conservation

Le tableau suivant présente les caractéristiques des spécialités disponibles en France de l'exénatide et du Liraglutide qui se présentent sous formes de stylos injectables pré remplis.

Du fait de leur possible mauvaise tolérance digestive, leur posologie comporte une augmentation progressive des doses administrées.

Analogues du GLP1	Présentations	Posologie	Moment de l'injection	Conservation
Exénatide	Byetta 5ug Byetta 10ug En stylos de 60 doses	5ug x 2/j 4 semaines puis si nécessaire 10ug x2/j	Dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le diner Pas d'injection après le repas, ni de rattrapage si oublié	entre +2° et +8° puis après ouverture 30 jours T° ambiante
Liraglutide	Victoza boite de 2 stylos pré remplis de 3ml concentrés à 6mg/ml	0,6mg une fois / jour (pdt 1 semaine) puis 1,2mg/j voire 1,8mg/j si besoin au maximum	N'importe quel moment indépendamment des repas mais toujours à peu près à heure fixe	entre +2° et +8° puis après ouverture 30 jours T° ambiante

Tableau 19: Présentation des Analogues du GLP1, Spécialités commercialisées en France en date de février 2014. (D'après les données des monographies consultées sur le Vidal On line 2014)

- Similitudes et Différences entre les analogues du GLP1
D'une façon générale, les agonistes du GLP1 entraînent une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5% comparable à celle que l'on peut observer lors du passage à l'insuline chez des patients en échec du traitement oral.
Un avantage potentiel des analogues du GLP1 est une perte pondérale qu'ils sont susceptibles d'entraîner notamment par l'effet anorexigène central qu'ils entraînent ; ils n'entraînent pas par eux-mêmes de risque d'hypoglycémie.
De par leurs propriétés pharmacocinétiques différentes, les agonistes du GLP1 à longue durée d'action (liraglutide) offrent certains avantages par rapport à la

molécule de référence à courte durée d'action l'exénatide : un meilleur contrôle de la glycémie à jeun, et la tolérance digestive est améliorée.

D'autres molécules vont probablement bientôt arriver en France : le lixisénatide (Lyxumia®) agoniste du GLP1 à demi-vie courte, une prise par jour a obtenu une AMM européenne en 2013. De même il existe une forme à libération prolongée d'exénatide dosée à 2mg en injection hebdomadaire (Bydureon®) mais celle-ci n'est à l'heure actuelle pas disponible en France.

L'impact thérapeutique sur le contrôle glycémique varie selon la demi-vie de la molécule : ainsi les agonistes à demi-vie courte, tels l'exénatide ou le lixisénatide, agissent préférentiellement sur la vidange gastrique, en ralentissant l'absorption du glucose, tout en conservant les effets centraux liés à la stimulation du système nerveux intestinal, alors que les agonistes à demi-vie longue (liraglutide) agissent principalement sur la glycémie basale. La classe des agonistes du GLP-1 n'est donc pas homogène et il convient de distinguer les agonistes prandiaux (exénatide, lixisénatide) des agonistes basaux (liraglutide).

- Place thérapeutique et pratique clinique

Les analogues du GLP1 sont indiqués dans le traitement du DT2 en association à la metformine et/ou aux sulfamides hypoglycémisants chez des adultes n'ayant pas eu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces ADO ; En France, actuellement la position des analogues du GLP1 dans la stratégie thérapeutique du DT2 se situe ainsi comme une alternative à l'insulinothérapie lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint et que la prise de poids et/ou le risque d'hypoglycémie est un problème à considérer pour le patient diabétique en échec thérapeutique sous médication orale (recommandations HAS 2013) ; Aujourd'hui, leur association à l'insuline dans le diabète de type 2 n'est pas dans les recommandations officielles de la HAS qui précise que cette association relève d'un avis spécialisé du diabétologue. L'exénatide et le liraglutide possèdent une AMM en association à l'insuline basale avec ou sans la metformine associée mais cette indication n'est pas remboursable en 2015 pour le liraglutide (la demande est à l'étude) alors qu'un avis favorable a été rendu par la commission de transparence de la HAS en novembre 2014 pour le remboursement de la thérapie combinant l'exénatide à une insulinothérapie basale et à la metformine.

- Sécurité cardiovasculaire des agonistes du GLP1

Ces traitements injectables font aussi l'objet d'une attention toute particulière sur leur sécurité d'emploi cardiovasculaire, au-delà de leur efficacité en termes d'équilibre glycémique et de contrôle du profil pondéral. Nous disposons essentiellement de données de sécurité pour l'exénatide et le liraglutide à partir d'analyses post-hoc tirées des essais cliniques.

L'ensemble de ces études n'a pas permis de mettre en évidence de toxicité cardiovasculaire des nouveaux antidiabétiques. Au contraire, les études cliniques

des analogues du GLP1, montrent un effet favorable sur le plan cardiovasculaire (tendance positive sur la réduction d'événements cardiovasculaires majeurs), lequel pourrait être médié par un contrôle de certains marqueurs de risque par ces molécules. Ainsi, une diminution de la pression artérielle systolique est observée sous traitement par agoniste du récepteur au GLP-1, de même qu'une amélioration du profil lipidique [76].

Des méta analyses seront également disponibles dans les mois à venir pour l'exénatide à libération prolongée (programme DURATION), le lixisénatide (programme GETGOAL). Ces études permettront de s'assurer du profil de sécurité cardiovasculaire des analogues du GLP1, mais aussi peut être d'établir leur potentiel impact positif sur la réduction des événements cardiovasculaires associés au DT2.

2° Les Inhibiteurs de la DPP4 ou Gliptines

Il s'agit de l'autre classe thérapeutique du traitement hypoglycémiant du DT2, basée sur la voie des incrétines mise au point en parallèle à celle des analogues du GLP1, et dont le principe est de prolonger l'action physiologique du GLP1 endogène. Cette classe médicamenteuse étant l'objet de ce mémoire, elle sera étudiée en détail dans la deuxième partie de cet exposé.

2-3 Les Inhibiteurs de l' α glucosidase

Il ne s'agit pas là d'une classe thérapeutique majeure dans le traitement du diabète mais l'acarbose (GLUCOR°) et le miglitol (DIASTABOL°) sont des molécules d'appoint dont le mode d'action passe par l'inhibition de la dégradation des polysaccharides en monosaccharides absorbables par l'enzyme alphaglucosidase de la bordure en brosse intestinale; ainsi ils diminuent l'hyperglycémie post prandiale sans entraîner d'hypoglycémie ni de prise de poids. Cependant, leur efficacité sur la baisse de l'HbA1c reste modeste, inférieure à celle des sulfamides et de la metformine.

La tolérance digestive est médiocre avec des ballonnements et des diarrhées assez fréquentes, conduisant à l'arrêt du traitement dans un cas sur trois. Par conséquent, Il est donc recommandé de commencer par des posologies faibles : 50 mg par jour, puis d'augmenter progressivement jusqu'à un maximum de 100 mg 3 fois par jour, à prendre au début des repas.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ont une indication particulière lorsque l'hyperglycémie est essentiellement postprandiale.

Leurs contre- indications : • maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires de l'intestin

- Insuffisant rénal sévère : en l'absence de données chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'acarbose ne devra pas être utilisé chez des patients ayant une clairance de la créatinine < 25 ml/min.
- Insuffisance hépatique sévère (par exemple cirrhose hépatique).

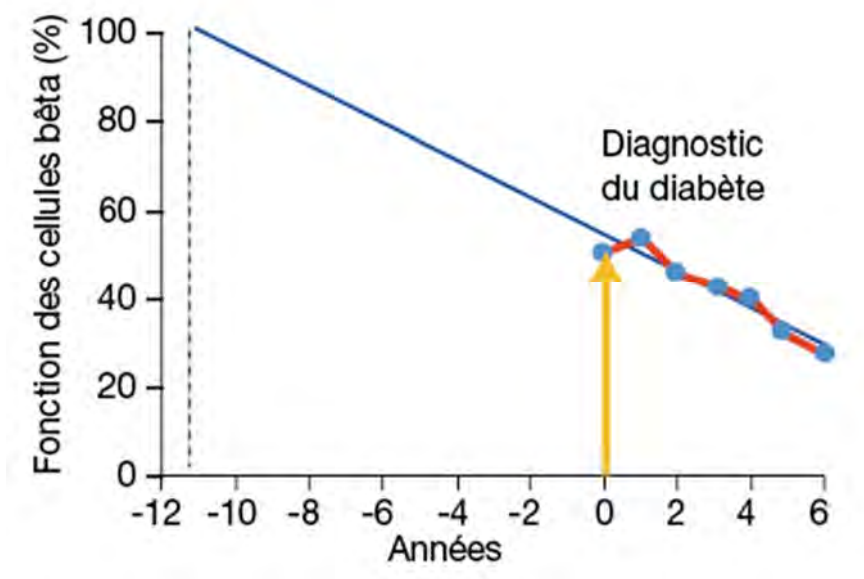
D'après les recommandations de la HAS de 2013, les inhibiteurs de l' α glucosidase sont indiqués en bithérapie ou éventuellement en trithérapie orale avec la metformine et/ ou les sulfamides.

Concernant leur profil de sécurité cardiovasculaire on dispose de peu de données mais une méta analyse des essais de l'acarbose suggère une diminution du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques ou intolérants au glucose, comparativement au placebo [77].

2-4 L'insulinothérapie dans le DT2

Comme nous l'avons vu précédemment, La physiopathologie du diabète de type 2 associe, d'une part, une résistance à l'action de l'insuline et, d'autre part, des anomalies de la sécrétion d'insuline. La perte progressive de la fonction cellulaire β et de la production d'insuline au fil des années (figure10) explique que le recours à l'insuline devienne nécessaire après plusieurs années d'évolution de la maladie et ce, malgré un traitement progressivement bien adapté.

Figure 10 : Perte progressive du potentiel de sécrétion d'insuline (d'après UKPDS 16, Diabetes 1995).



En dehors des situations de décompensation hypoglycémique du DT2 (glycémie à jeun $> 2,5$ g/l, HbA1c $> 10\%$, cétonurie et syndrome polyuro-polydipsique avec perte de poids), l'instauration de l'insulinothérapie dans le DT2 ne relève le plus souvent pas d'un caractère d'urgence, mais s'inscrit dans une intensification de la stratégie thérapeutique du DT2.

Place de l'insulinothérapie du DT2 en France

D'après les recommandations de la HAS de 2013, l'insulinothérapie est indiquée lorsque les traitements oraux n'ont pas permis d'atteindre l'objectif glycémique fixé et que l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c ; nous détaillerons les associations envisagées avec l'insulinothérapie lors du chapitre consacré à la stratégie thérapeutique du DT2 dans la troisième partie ; la plupart du temps les ADO sont maintenus avec l'insuline en adaptant leur posologie (surtout pour les sulfamides) ; l'indication de l'insulinothérapie peut être transitoire et on peut revenir à un traitement uniquement par ADO (tableaux d'infections sévères, accident vasculaire, intervention chirurgicale par exemple).

Bénéfices de l'insulinothérapie

La mise en place de l'insulinothérapie dans le DT2 a pour but de réduire et même de normaliser les glycémies des patients DT2 avec ou sans surpoids. L'insulinothérapie s'est montrée capable de diminuer le risque de survenue des complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie) du diabète d'après les résultats de l'étude UKPDS [78]. Le bénéfice sur les complications macrovasculaires est plus difficile à évaluer.

Problèmes posés par l'instauration de l'insulinothérapie dans le DT2

Cependant sa mise en place peut s'avérer délicate et être mal vécue par le patient qui peut y voir une aggravation de sa maladie et une augmentation des contraintes dues au fait que la mise sous insuline implique la réalisation d'injections, un risque de survenue d'hypoglycémies ainsi que la prise de poids ; tout ceci implique donc une certaine rigueur dans la gestion du traitement (autosurveillance glycémique nécessaire, gestion des doses, gestion des hypoglycémies éventuelles....). En effet même si les schémas d'insulinothérapie comme nous allons le voir ne sont pas aussi complexes que pour le traitement du diabète de type 1, il n'en demeure pas moins que le patient diabétique de type 2 doit recevoir une éducation ; de plus, est nécessaire d'envisager la mise sous insuline comme une option thérapeutique et non comme une punition.

Le recours à l'insulinothérapie intervient encore tardivement aujourd'hui chez les patients DT2 : environ une dizaine d'années après le diagnostic du diabète et pour un déséquilibre glycémique important (HbA1c de l'ordre de 10%) et d'après les chiffres de l'étude ENTRED de 2007, 17% des patients DT2 suivent un traitement comportant de l'insuline (dont 10% en association avec un ADO) [79].

Effets secondaires liés L'insulinothérapie et conséquences pour la mise en place des schémas thérapeutiques proposés chez le patient DT2

L'hypoglycémie est un effet indésirable majeur du traitement car c'est le plus fréquent, cependant il est mieux maîtrisable aujourd'hui grâce à l'amélioration des formes galéniques de l'insuline ('analogues rapides et lents) qui permet une amélioration des paramètres pharmacocinétiques de cette dernière et donc une amélioration du confort des patients (souplesse des horaires d'injection par rapport aux repas).

La prise de poids est variable selon les doses d'insulines, selon le type d'insuline et selon le schéma d'insulinothérapie utilisé ; si la prise de poids est proche de celle observée avec les sulfamides, on observe une corrélation étroite entre la dose d'insuline journalière totale et la prise de poids [80]. Cette prise de poids est un frein potentiel à la mise en place de l'insulinothérapie dans la mesure où la plupart des patients DT2 sont déjà en surpoids ou obèses.

L'intensité de la prise de poids est variable, l'étude 4T (Treating to target in type 2 diabetes), a évalué l'impact de l'insulinothérapie à moyen terme chez des patients traités par antidiabétiques oraux auxquels on ajoutait un traitement d'insuline. Après trois ans, la prise de poids a été de 3,6 à 6,4 kg selon le type d'insulinothérapie [81].

Le schéma d'insuline proposé au patient a une importance capitale par rapport à la prise de poids et à la fréquence des hypoglycémies. En effet, le traitement par insuline basale, particulièrement le soir, avec pour objectif l'inhibition de la production hépatique de glucose et par conséquent le contrôle de la glycémie à jeun est la modalité thérapeutique qui fait le moins prendre de poids lorsqu'elle est combinée avec les antidiabétiques oraux la journée.

La question qui se pose également est celui du choix du type d'insuline basale afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal en minimisant la prise de poids ainsi que le risque d'hypoglycémie. De nombreuses études ont tenté de comparer les analogues à l'insuline NPH de même que les analogues entre eux c'est à dire l'insuline glargine et l'insuline détémir. Une méta-analyse récente a démontré que l'insuline glargine était comparable à l'insuline NPH sur la prise de poids. Au contraire, l'insuline détémir était associée à une diminution d'environ 20% de la prise de poids observée avec le traitement d'insuline NPH [82]. Des études ont montré un avantage de l'insuline détémir qui induisait une prise de poids d'environ 1,5 kg de moins que l'insuline glargine sur une année.

Les analogues de longue durée d'action donnent moins d'hypoglycémies nocturnes et symptomatiques que l'insuline NPH mais il n'y a pas de différence avec la NPH pour les hypoglycémies sévères.

En revanche l'efficacité des insulines basales (NPH, Glargine, Detemir) sur le contrôle glycémique est considérée comme équivalente d'une insuline basale à l'autre.

L'insulinothérapie dans le DT2 en pratique clinique

Les tableaux suivants 19 et 20, présentent les différentes caractéristiques pharmacocinétiques des insulines mises sur le marché en France ;

Il faut noter qu'il existe des mélanges fixes, préétablis d'insuline d'action rapide (humaine ou analogues rapides) et d'insuline de durée d'action intermédiaire (insuline humaine NPH ou analogue rapide couplée à la protamine) ; on les appelle les insulines prémix.

Type d'insuline	DCI + (Nom commercial)	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action	Moment d'injection
Ultra-rapides (analogues d'insuline humaine, à action rapide)	Lispro (Humalog) Aspart(Novorapid) Glulisine (Apidra)	5 à 10 min	1h-2h	3h -5h	Au moment du repas
Rapides	Insuline humaine solubilisée (Actrapid) (Umuline Rapide)	15 à 30min	2h-3h	5h-7h	20à 30min avant les repas
intermédiaire	Insuline humaine NPH (neutral protamine Hagedom) Protamine+zinc (Insulatard ; Umulin NPH)	1h	5-8 h	10h-12h	Soit au moment Soit indépendamment Des repas

Tableau 20 : Caractéristiques pharmacocinétiques des catégories d'insulines disponibles en pharmacie d'officine en France (tableau réalisé à partir des données issues des monographies du Vidal ON LINE consulté en février 2014 et du tableau des différentes insulines, disponible sur le site internet du réseau DIAMIP : réseau diabète Midi-Pyrénées).

<u>Insulines prémix</u>	Nom commercial	<u>Délai d'action</u>	<u>Durée d'action</u>	<u>Moment d'injection</u>
<u>Analogues d'insuline rapide + insuline de durée d'action intermédiaire</u>	Novomix 30 Novomix 50 Novomix 70 Humalog mix 25 ou 50	5 minutes	10 à 12h	Au moment des repas deux fois/j (bien agiter la suspension avant injection)
<u>Insuline rapide (humaine) +insuline de durée d'action intermédiaire</u>	Mixtard 30 Umuline profil 30	20 minutes	10à 12h	20 à 30 minutes avant le repas deux fois/j (bien agiter la suspension avant injection)

Tableau 21: Caractéristiques pharmacocinétiques des insulines Premix disponibles en pharmacie d'officine en France (tableau réalisé à partir des données issues des monographies du Vidal ON LINE consulté en février 2014 et du tableau des différentes insulines disponible sur le site internet du réseau DIAMIP : réseau diabète Midi-Pyrénées).

Le principe consiste ,tout en maintenant le traitement par ADO (antidiabétiques oraux) dans la journée, à introduire un schéma d'insulinothérapie comprenant initialement le plus souvent une injection d'insuline basale en général le soir (insulinothérapie bed-time) en privilégiant les analogues lents de l'insuline (Glargine ou Detemir) afin de minimiser le risque d'hypoglycémies en particulier nocturnes; les doses initiales d'insuline sont faibles 10 UI/j ou 0,2 UI /kg/j mais elles doivent être régulièrement adaptées en fonction des glycémies capillaires mesurées le matin ; ainsi en moyenne pour obtenir une glycémie à jeun voisine de la normale (entre 0,7 et 1,2g/l), il faut des doses de l'ordre de 0,5 à 0,7UI/kg/j en moyenne. Le maintien des ADO, la meformine (le plus souvent) ou les sulfamides, permet d'améliorer l'équilibre glycémique tout en diminuant les doses d'insuline utilisées ainsi que de limiter la prise poids (pour la metformine).

Ce schéma est facile à mettre en œuvre, souvent en ambulatoire, après une éducation à la technique d'injection et à l'autosurveillance glycémique si le patient ne la pratique pas encore.

De plus, la mise en route de l'insulinothérapie s'accompagnant d'une prise de poids de l'ordre de 1 à 5 kg, d'autant plus importante que le déséquilibre initial est profond, le début de l'insulinothérapie est l'occasion, au-delà des gestes techniques de l'autosurveillance et de l'injection d'insuline, de reprendre l'éducation de base du patient (hygiène de vie, équilibre alimentaire et activité physique), pour anticiper et réduire la prise de poids.

Ce n'est que lors de l'intensification du traitement insulinique, lorsque l'insuline basale ne permet plus un équilibre glycémique satisfaisant (notamment sur les glycémies postprandiales) que les analogues rapides peuvent être utilisés en complément d'une insuline basale : on parle alors de schéma basal-bolus ; ce dernier comprend une injection d'analogue lent ou de NPH, afin de reproduire l'imprégnation basale en insuline et des injections d'analogues rapides avant les repas, appelés bolus par analogie au traitement par pompe à insuline.

Au stade de l'intensification de l'insulinothérapie, il peut aussi être envisagé de recourir à plusieurs injections par jour des mélanges fixes d'insulines (prémix)

Profil de sécurité cardiovasculaire de l'insulinothérapie

La question de l'impact cardiovasculaire de l'insuline est débattue depuis longtemps. De nombreux arguments, expérimentaux : restauration du déficit insulinique, effets antioxydants, anti-inflammatoires et antithrombotiques, amélioration de la fonction endothéliale et cliniques (étude UKPDS), plaident en faveur d'un effet bénéfique de l'insuline, tandis que d'autres, à l'inverse, suggèrent un effet délétère : hypoglycémie, prise de poids.

C'est dans ce contexte, que l'étude ORIGIN(Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)a été initiée il y a une dizaine d'années afin d'établir entre autre le profil de sécurité cardiovasculaire de l'insuline Glargine (analogue lent) ; L'objectif de cet essai de grande envergure était de déterminer si l'obtention d'une normoglycémie obtenue grâce à un traitement par de l'insuline glargine était ou non susceptible de réduire la morbidité et/ou la mortalité cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués ou dysglycémiques (prédiabétiques) à haut risque cardiovasculaires ; sans entrer dans les détails de cette vaste étude (plus de 12000 patients), dont les résultats ont été publiés en juin 2012 après une durée de suivi médiane des patients d'environ 6,2 ans, on peut dire que les résultats principaux indiquent un effet neutre cardiovasculaire de l'utilisation de l'insuline glargine dans la population étudiée. Pour les critères d'évaluation primaires (mort toutes causes, événement cardio ou neurovasculaire) l'insuline glargine se révèle d'une parfaite neutralité en comparaison au traitement conventionnel. Certes, cette étude est négative sur le critère primaire de réduction des événements cardiovasculaires, mais elle envoie des signaux très rassurants quant à l'utilisation de l'insuline glargine (en l'absence d'effet de classe, les données observées ne peuvent pas être extrapolées aux autres insulines) : pas d'augmentation du risque cardiovasculaire [83].

De plus il faut préciser ici que cette étude n'a pas permis de constater d'augmentation de risque de survenue de cancers chez les patients traités par insuline Glargine.

C) Education thérapeutique du patient DT2 (ETP)

1) Définition et place de l'ETP dans la pratique clinique

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé et la Haute Autorité de la Santé, l'éducation thérapeutique (ETP) doit permettre d'aider les patients à acquérir (ou à maintenir) les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies (familiale, professionnelle...) avec leur(s) maladie(s) chronique(s). Dans ce cadre, l'ETP fait partie intégrante de la prise en charge du patient. Elle s'organise autour d'activités conçues pour rendre le patient (ainsi que sa famille) conscient et informé de sa maladie et de ses conséquences (le traitement, les éventuelles complications, les procédures hospitalières...), afin qu'il assume ses responsabilités dans sa propre prise en charge, et qu'il maintienne, voire améliore sa qualité de vie. Le but est d'aider les patients à « prendre soin d'eux-mêmes, en favorisant leur implication dans les choix et les actions relatives à leur santé [84]. Bien qu'initialement proposée aux patients diabétiques de type 1, l'ETP est désormais considérée aussi comme un élément essentiel de la prise en charge du diabète de type 2 (notamment dans la prévention des complications diabétiques). Depuis la loi « Hôpital, patients, santé, territoires » de juillet 2009, tout patient a le droit à bénéficier d'éducation thérapeutique : *« L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie »* (article L.1161-1 du code de la santé publique). Ainsi, l'éducation thérapeutique s'organise sous forme de programmes éducatifs (stages à l'hôpital par exemple pour le DT2) qui, pour pouvoir être mis en place, doivent être autorisés par les Agences régionales de santé.

Les informations, Les explications et les conseils délivrés par les professionnels de santé contribuent à l'ETP du patient DT2 dans un contexte qui n'est pas toujours facile car les conseils sont souvent difficiles à suivre, en particulier lorsqu'ils concernent des habitudes de vie bien établies, a fortiori s'ils doivent être appliqués au long cours (arrêt du tabac, changement d'alimentation, reprise d'une activité physique régulière, prise médicamenteuse à vie, etc.). C'est la raison pour laquelle, le soignant doit placer d'emblée le patient en situation active : l'inviter et l'encourager à s'exprimer, à réfléchir, à faire des choix, à imaginer des solutions aux difficultés qu'il rencontre, à convenir avec lui d'un plan d'action, à définir avec lui des priorités, des objectifs de changement, des démarches à entreprendre. Une ETP réussie nécessite donc la mise en place d'une relation soignant-soigné de qualité, avec un suivi régulier par l'intermédiaire d'un bilan éducatif partagé pour

faire le point sur les acquis positifs et les difficultés potentielles rencontrées dans la gestion de sa maladie.

L'une des premières raisons qui va en la faveur de la mise en place de l'ETP concerne son efficacité sur le contrôle glycémique. En effet, l'ETP conduit à une réduction (bien que pas toujours significative selon les études) de l'hémoglobine glyquée, cette réduction est modeste mais peut atteindre 0,5% de point d'HbA1c et se maintenir sur une année, comme l'attestent les résultats d'une étude menée en 2006 dans le service de diabétologie du CHU de Grenoble sur une année et qui a consisté à évaluer un programme éducatif avec accompagnement téléphonique trimestriel chez 44 patients DT2 qui avaient suivi au préalable dans le service une formation thérapeutique sous forme de modules éducatifs [85] ; l'évaluation des objectifs en terme de mesures hygiéno-diététiques a permis de constater que les objectifs dans le domaine de l'activité physique sont plus difficiles à atteindre pour la plupart des patients que les objectifs diététiques.

Une autre étude Look AHEAD (Action for Health in Diabetes initiée aux USA, a eu pour but d'évaluer sur une période de 10 ans les effets sur la morbi-mortalité cardiovasculaire d'une intervention intensive sur le mode de vie (réduction des apports caloriques, activité physique régulière modérée) associée à un programme d'éducation intensif au diabète versus des conseils standards chez des patients DT2 obèses ou en surpoids ; si les résultats à 10 ans sur la morbi-mortalité cardiovasculaire sont décevants car aucune différence entre les 2 groupes n'a pu être établie, un certain nombre de critères de jugement secondaires sont significativement meilleurs dans le groupe intensif par comparaison au groupe standard : réduction du poids, amélioration du contrôle glycémique, réduction des complications microvasculaires (néphropathie) et amélioration de la qualité de vie.[86] ; l'absence de réduction du risque cardiovasculaire dans le groupe intensif doit être nuancé par le fait que dans le groupe intensif, la prescription des traitements anti-hypertenseurs et hypolipémiants (statines) n'a pas été optimale.

Les résultats de cette étude d'intervention ne font que souligner la nécessité de la prise en charge multifactorielle du DT2, dans laquelle l'éducation thérapeutique tient une place importante notamment pour soutenir et encourager les patients dans la gestion quotidienne de leur maladie même si les bénéfices de l'ETP en termes de morbi-mortalité ne sont pas prouvés à l'heure actuelle. De nombreuses questions subsistent quant à l'optimisation de l'ETP, mais une chose est sûre, la mise en place d'une ETP semble souvent avoir des effets biologiques, psychologiques et sociaux bénéfiques chez les patients diabétiques de type 2.

2) Place de l'autosurveillance glycémique (ASG) dans le DT2

L'autosurveillance glycémique (ASG) s'inscrit dans une démarche éducative pour mieux adapter le traitement ou les habitudes de vie du patient DT2 ; elle consiste à mesurer la glycémie à partir d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt et déposée sur une bandelette insérée dans un lecteur de glycémie portatif.

Elle est réalisée par le patient lui-même ou parfois par un(e) infirmier(e) à domicile. Les mesures sont réalisées avant et/ou après les repas mais pas de façon systématique ni quotidienne pour le patient DT2 non insulino-traité ; en effet dans les dernières recommandations de la HAS de 2013, l'ASG n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux. La réalisation systématique de l'ASG pour des patients sous antidiabétiques oraux ne provoquant pas d'hypoglycémies n'est pas recommandée par la HAS.

En revanche, elle est indispensable pour les patients DT2 traités par insuline pour dépister une hypoglycémie et adapter les doses d'insuline. Pour un patient sous traitement oral, elle a un intérêt éducatif pour une prise en charge réelle de la pathologie par le patient lui-même ou en cas de modification importante de son traitement.

Dans tous les cas, les objectifs de l'ASG sont déterminés avec le médecin et l'analyse des résultats (notés sur un carnet d'auto surveillance par exemple) doit permettre une amélioration de la prise en charge de la maladie. La fréquence des autocontrôles doit être adaptée en fonction du traitement reçu : si diabète de type 2 insulino-traité (2-4/j) et sous ADO (2/sem à 2/j) (HAS) ; par exemple Dans le DT2 traité par un protocole insulinaire basal, l'ASG peut se limiter à deux tests préprandiaux à 8 h et 19 h.

En conséquence, depuis un Arrêté du 25 février 2011, les conditions de prise en charge par l'assurance maladie des bandelettes d'autosurveillance glycémique pour les patients diabétiques ont été modifiées :

- Pour les patients diabétiques de type 2, non traités par insuline: les bandelettes sont désormais remboursées à hauteur de 200 bandelettes par an.
- Pour les autres patients diabétiques (patients diabétiques de type 1, patients diabétiques de type 2 traités par insuline) : rien ne change, les bandelettes continuent à être remboursées dans les conditions habituelles.

Le message important à retenir est que l'ASG possède un intérêt pour optimiser le contrôle glycémique (HbA1c), améliorer l'hygiène alimentaire et lutter contre la sédentarité mais elle doit pour être efficace s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient DT2.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE DE LA PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS
DE LA DPP4

ET

DES MODALITES DE LEUR UTILISATION EN
PRATIQUE CLINIQUE

I Etude de l'enzyme DPP4 (DPP IV)

1-1 Définition, Structure et Classification

L'essentiel des informations qui suivent sur l'enzyme DPP IV est issu de la revue de D DRUCKER [87]

Cette enzyme la dipeptidyl peptidase IV est également dénommée ADCP2 (Adenosine Deaminase Complexing Protein 2) ou CD26 car cette enzyme est un marqueur de surface des lymphocytes CD26 cette dernière appellation fait donc, référence à son rôle dans la fonction immunitaire.

Il s'agit d'une glycoprotéine ubiquitaire composée de 776 acides aminés qui se retrouve à la fois sous forme circulante dans le plasma (catalytiquement active) et en position transmembranaire : son extrémité carboxy-terminale est présente à l'extérieur des membranes cellulaires et l'extrémité amino-terminale forme une extension cytoplasmique. Elle est exprimée dans de nombreux tissus : les reins, le foie le tube digestif (la bordure en brosse des enterocytes de l'intestin), les lymphocytes et dans l'endothélium vasculaire (notamment des capillaires adjacents aux cellules L de l'intestin).

C'est une exopeptidase c'est-à-dire une enzyme protéolytique qui détache des acides aminés au niveau des extrémités d'oligopeptides ; elle appartient à la famille des protéases à sérine (présence d'une sérine sur son site catalytique) ; mais elle possède aussi un site de liaison pour des interactions non enzymatiques, et il est important de préciser que ces deux sites fonctionnels de l'enzyme (enzymatique et non enzymatique) sont indépendants l'un de l'autre.

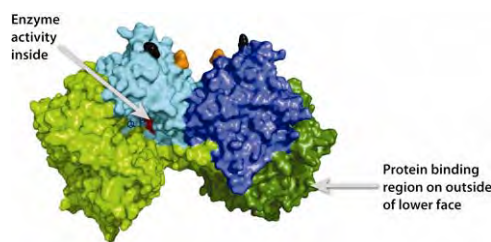


Figure 11: Structure tridimensionnelle de l'enzyme DPPIV (d'après Wang XM, Yao TW, Nadvi NA, Osborne B, McCaughan GW, Gorrell MD. Fibroblast activation protein and chronic liver disease. Front Biosci. 2008;13:3168-3180. www.bioscience.org.)

1-2 Activités biologiques

En tant que peptidase l'enzyme DPPIV va cliver des polypeptides grâce à son action enzymatique : elle libère des dipeptides (deux acides aminés) à partir de l'extrémité N- terminal de la protéine substrat ; elle agit sur les peptides qui possèdent un résidu proline, hydroxyproline ou alanine en avant dernière position au niveau de l'extrémité N –terminale.

Elle est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques grâce à cette activité enzymatique et c'est notamment cette activité qui est mise en jeu dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de la DPPIV, comme nous allons le voir. Elle est impliquée dans la dégradation de nombreux peptides, activation ou désactivation de peptides circulants, sa spécificité est faible et elle possède de nombreux substrats potentiels (cf. chapitre qui suit).

Au-delà de son activité enzymatique, l'enzyme DPPIV possède un site de liaison aux protéines qui lui permet d'agir à ce niveau comme un récepteur et d'intervenir dans la régulation de la fonction immunitaire : activation et prolifération des cellules T via notamment l'interaction de CD26 avec d'autres antigènes membranaires (CD45) ; la DPPIV sert de Co-stimulateur dans l'activation des cellules [88].

Ainsi, la DPPIV est impliquée dans de multiples fonctions : digestion, fonctionnement immunitaire, désactivation d'hormones, mais il n'est pas clairement établi que la DPPIV soit susceptible d'exercer in vivo un effet cliniquement significatif sur l'ensemble de ses substrats identifiés in vitro ; de plus, il semblerait que certains mécanismes compensatoires soient mobilisables pour assurer certaines fonctions biologiques impliquant l'action de la DPPIV en cas d'inhibition de l'activité de celle-ci [89].

1-3 Substrats potentiels de la DPPIV

In vitro, on a prouvé qu'elle clive de nombreux peptides : des hormones digestives dont les hormones incrétines GLP1 et GIP, des neuropeptides, des chémokines ; ce qui ne signifie pas qu'ils peuvent tous être catalysés in vivo ni que cette dégradation par la DPP IV modifie leur activité biologique et ceci d'autant plus que la plupart des substrats de la DPPIV peuvent être clivés par d'autres enzymes. In vivo, les principaux substrats physiologiques identifiés à ce jour sont les incrétines GLP1 et GIP [90] ; cependant et nous y reviendrons au niveau de l'étude des inhibiteurs de la DPPIV, il semblerait que l'accumulation de la substance P, neuropeptide substrat de la DPPIV, liée à l'inhibition de cette dernière, pourrait avoir des conséquences cliniques et être impliquée notamment dans la survenue d'angioedemes [91].

Rappelons que le GLP1 et le GIP sont rapidement inactivés par la DPPIV qui les transforme en métabolites inactifs : GLP1 9-36 et GIP 3-42 ; la DPPIV étant présente dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins qui irriguent la muqueuse intestinale où les cellules L qui sécrètent le GLP1 sont situées, ceci explique qu'une grande partie du GLP1 soit inactivée presque immédiatement après sa sécrétion, d'où sa demi-vie inférieure à 2 minutes.

A ce jour, dans la limite de ce qui a été testé, les cibles majeures de l'inhibition de la DPPIV, sont le GLP1 et le GIP, et les produits de leur dégradation ne sont pas retrouvés chez les rats Fischer 344 (ayant subi une mutation inactivant l'enzyme) ; le produit de dégradation du GLP1 par la DPPIV le GLP1 9-36 représente plus de 50% de l'immunoréactivité totale du GLP1, et cette proportion diminue sous inhibiteur de la DPPIV, montrant ainsi que cette enzyme est bien l'enzyme de dégradation principale du GLP1 et que les inhibiteurs de la DPPIV augmentent la concentration de GLP1 par diminution de sa dégradation.

Le tableau suivant présente la liste des principaux substrats potentiels connus de la DPPIV, pour la plupart, identifiés in vitro.

Le tableau 22 : une liste non exhaustive des substrats potentiels de la DPPIV

(Réalisé d'après les données de l'article de Mentlein R dipeptidyl-peptidase IV Role in the inactivation of regulatory peptides ; Regulatory peptides 1999 ; 85 : 9-25)

- **GRP** (peptide libérant la gastrine)
- **Endomorphine** (composé peptidique opioïde endogène)
- **Enterostatine** (peptide anorexigène)
- **Substance P** (neuropeptide aux effets notamment vasodilatateurs et impliqué dans la transmission d'influx nociceptifs entre autres)
- **Bradykinine** (peptide aux propriétés vasodilatatrices, et augmentant la perméabilité capillaire favorisant le développement des œdèmes)
- **Neuropeptide Y** (peptide neuromodulateur)
- **Peptide Y** (peptide neuromodulateur)
- **Rantes** (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted.)
- **Facteurs dérivés des cellules du stroma 1α et 1β (SDF1α et SDF1β)**
- **Chémokine** dérivée des macrophages (MDC) (les chémokines sont des cytokines qui régulent le chimotactisme des leucocytes)
- **HCG** (hormone chorionique gonadotrophique)
- **IL2** (interleukine 2)
- **Prolactine**
- **IGF-1** (insuline growth factor)
- **GHRH** (peptide libérant l'hormone de croissance)
- **GLP1 et GIP** (hormones incrétines)

1-4 Enzymes proches de la DPP-IV

L'enzyme DPP-IV appartient en réalité à une famille regroupant plusieurs enzymes proches structurellement : il s'agit de la famille des DASH protéines (DDP-IV activity and/or structure homologue) ; chez l'homme cette famille renferme entre autres les protéines suivantes :

- FAP : fibroblast-activating protein α
- DPP-II
- QPP : quiescent cell proline dipeptidase
- DPP-8
- DPP-9

Cette famille d'enzymes correspond à des Sérines protéases dont les rôles physiologiques et les substrats ne sont pas encore identifiés à l'heure actuelle.

Parmi celles-ci, la DPP-8 et la DPP-9 sont les plus proches en terme structural de la DPP-4 même si on peut remarquer que la DPP-8 et la DPP-9 ne possèdent pas de domaine transmembranaire contrairement à la DPP-4 qui possède un domaine catalytique extracellulaire ; elles exercent probablement leurs effets protéolytiques dans le cytosol et ont donc un positionnement intracellulaire mais il est possible qu'elles soient sécrétées lors d'une activation cellulaire [92]. La DPP-8 est retrouvée dans les cellules T activées alors que la DPP-9 est retrouvée au niveau du foie, du cœur et des muscles squelettiques.

Les conséquences de l'inhibition de la DPP-8 et de la DPP-9 ont été étudiées expérimentalement chez l'animal, comparativement à celle de l'enzyme DPP-IV, et celles-ci ont permis de démontrer que l'inhibition de ces enzymes provoquent divers effets parfois mortels : cytopénies hématologiques, alopecies, nécroses cutanées, diarrhées sanglantes ; ces effets adverses ont été mis en évidence par une étude menée par Lankas en 2005 [92], afin de montrer l'importance de la sélectivité pour la DPP-IV des inhibiteurs pour un usage sécurisé comme antidiabétique ;

En effet des inhibiteurs pharmacologiques insuffisamment spécifiques de la DPP-IV pourraient entraîner les effets toxiques observés chez l'animal, de telle sorte que seules quelques molécules ont pu connaître un développement clinique.

L'étude de Lankas a permis de montrer que c'est l'inhibition de la DPP-8/9 et non pas l'inhibition sélective de la DPP-IV, qui est associée à une toxicité sur de multiples organes (chez l'animal et in vitro sur des cellules sanguines humaines), pour autant, il est impossible de savoir dans quelles proportions cette toxicité observée suite à l'inhibition de la DPP-8/9 chez l'animal dans ces essais, se retrouverait chez l'homme. Mais vu le fort degré d'homologie des enzymes DPP-8-9 au travers des espèces, il semble probable de rencontrer des effets similaires chez l'homme, il est donc capital de s'assurer de la haute sélectivité d'un inhibiteur de la DPP-IV, avant d'envisager son utilisation en thérapeutique.

1-5 Intérêt de l'inhibition la DPP-IV dans la thérapeutique du DT2

L'enzyme DPP-IV inactivant de façon très rapide les formes actives du GLP1 et GIP, l'inhibition de son activité va entraîner une augmentation de la demi-vie de la forme active du GLP1 et par conséquent, une augmentation des taux physiologiques circulants du GLP1 chez le patient DT2 avec une potentialisation de son action biologique sur le métabolisme du glucose notamment (restauration de la sécrétion d'insuline, diminution de celle du glucagon), entraînant ainsi une baisse de l'hyperglycémie chronique. Les conséquences sur le GIP sont les mêmes que pour le GLP1, cependant l'intérêt en thérapeutique est limité car rappelons ici que dans le DT2, c'est l'activité biologique du GIP qui est diminué alors que sa concentration physiologique est normale (cf. physiopathologie du DT2).

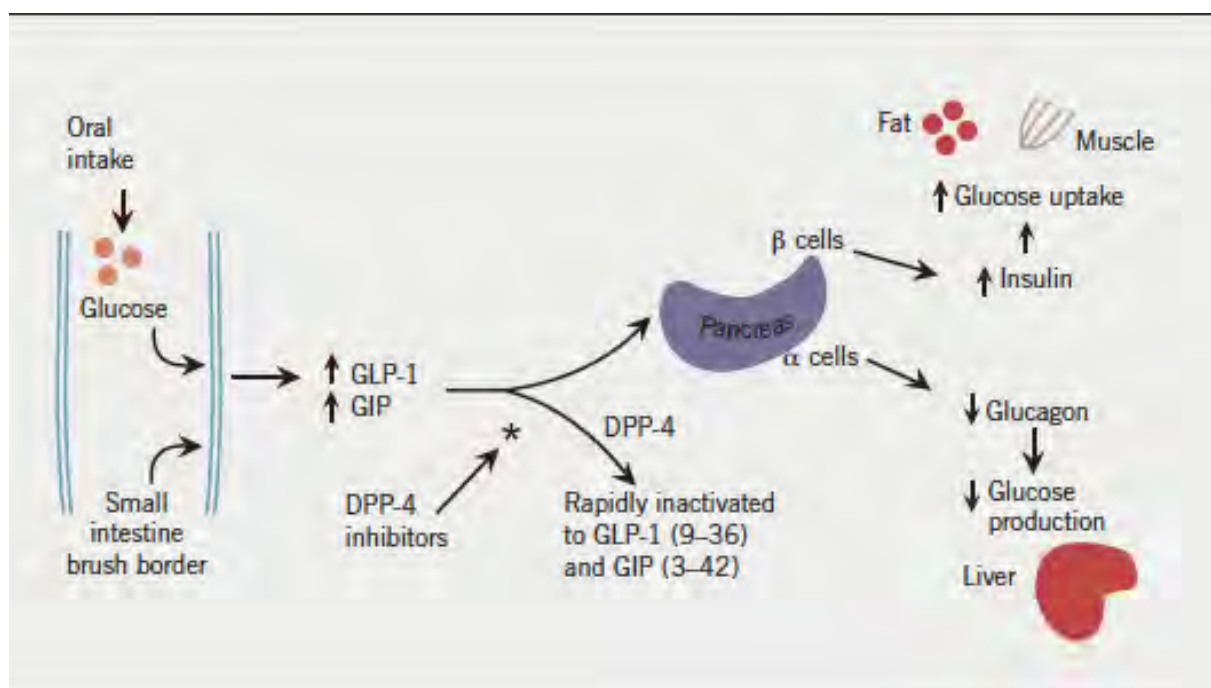


Figure 12 : Conséquences de l'inhibition de la DPP4 sur le métabolisme du glucose (d'après Drugs for diabetes: part 5 DPP-4 inhibitors ; June 2011 Volume 18, Issue 3 Br J Cardiol [British Journal of Cardiology] ; 2011;18:130–2)

Légende : Uptake : captation ; oral intake : absorption orale d'aliments ; Liver : foie ; Fat : graisses ; small intestine brush border : bordure en brosse de l'intestin grêle.

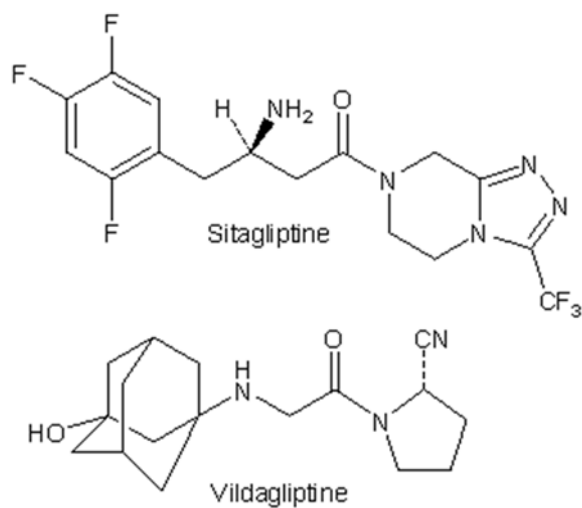
II Pharmacologie des Inhibiteurs de la DPPIV (également dénommées Gliptines)

Seules les molécules déjà commercialisées en France ainsi que la Linagliptine qui possède une AMM européenne, seront étudiées dans ce chapitre.

2-1 Présentation des molécules et formules chimiques

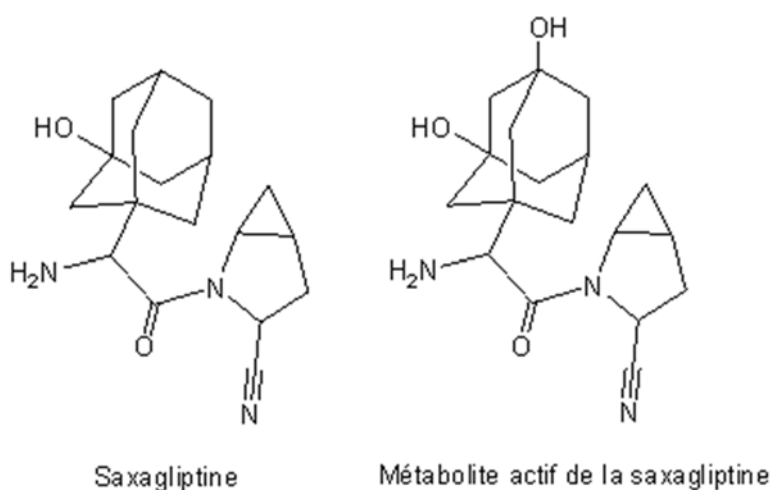
La Sitagliptine a été la première molécule de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV mise au point par l'industrie pharmaceutique et commercialisée en France en 2008 ; par la suite la Vildagliptine a été commercialisée en 2009 et ensuite, la Saxagliptine en 2010. La linagliptine a obtenu une AMM européenne en 2011 mais elle n'est pas disponible en France début 2014. La classe des inhibiteurs de la DPP4 ou Gliptines, sont des molécules utilisées par voie orale sous forme de comprimés.

- Formules chimiques des gliptines (source sites internet Pharmacorama et Chemblink)

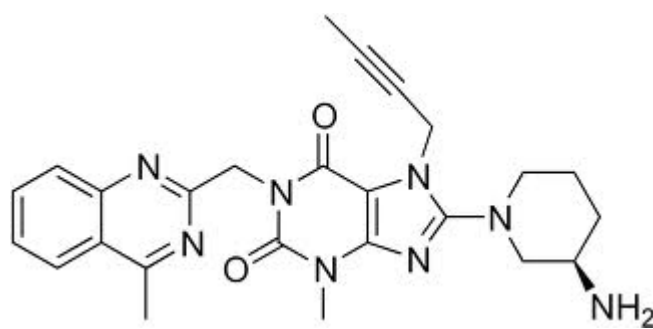


Sitagliptine : (3R)-3-amino-1-[3-(trifluorométhyl)-5,6-dihydro [1, 2,4] triazolo [4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-4-(2, 4,5-trifluorophényl) butan-1-one

Vildagliptine : (S)-1-[N-(3-hydroxy-1-adamantyl) glycy] pyrrolidine-2-carbonitrile



Saxagliptine : (1S, 3S, 5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl) acétyl]-2-azabicyclo [3.1.0] hexane-3-carbonitrile



Linagliptine: 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3- methyl-1-4 methylquinazolin-2-yl) méthyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Les structures de ces quatre gliptines sont très différentes, la présence des cycles azotés et de fonctions cétones semble être leur seul point commun ; elles appartiennent pourtant à la même classe thérapeutique car elles exercent toutes une inhibition de la DPP-IV. De ces différences structurelles, découlent des mécanismes d'action différents d'une molécule à l'autre pour inhiber l'enzyme.

- Présentation des spécialités pharmaceutiques disponibles en thérapeutique

DCI	NOM COMMERCIAL ET DOSAGE	LABORATOIRES EXPLOITANT	AMM européenne
Sitagliptine	JANUVIA® 100mg ; 50mg ; 25mg ²	MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET	Mars 2007 (100mg)
Sitagliptine	XELEVIA ¹ ® 100mg ; 50mg ; 25mg ²	PIERRE FABRE MEDICAMENT	Mars 2007 (100mg)
Vildagliptine	GALVUS® 50mg	NOVARTIS PHARMA SAS	Septembre 2007
Saxagliptine	ONGLYZA® 5mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Octobre 2009
Linagliptine	TRAJENTA® ² 5mg	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	Aout 2011
Alogliptine	VIPIDIA® ²	TAKEDA	Septembre 2013

Tableau 23 : Gliptines autorisées en Thérapeutique début 2015.

DCI : dénomination commune internationale ; AMM : autorisation de mise sur le marché

¹ XELEVIA® est un co-marketing de JANUVIA® ;

² Ces spécialités ne sont pas encore commercialisées en France début 2015 ; celles à 50mg le sont depuis juin 2013 en France.

2-2 Mécanisme d'action et constantes enzymatiques

Les inhibiteurs de la DPP-IV sont tous des inhibiteurs compétitifs réversibles de la DPP-IV qui ont des structures chimiques différentes, ce qui se traduit par une différence entre elles au niveau de leur mécanisme d'action sur l'enzyme DPPIV ;

En effet la sitagliptine et la linagliptine forment des liaisons non covalentes (faibles) avec l'enzyme et dès lors le degré d'inhibition dépend de la concentration. La vildagliptine et la saxagliptine, elles se fixent sur la DPP-IV par l'intermédiaire d'une liaison covalente (forte) conduisant à la formation d'un complexe inhibiteur-enzyme, lequel se forme et se dissocie lentement (transformation lente du substrat) avec pour conséquence un effet inhibiteur qui persiste pendant longtemps ; de plus la constante de dissociation basse du complexe conduit à une inhibition puissante de la DPP-IV par de faibles doses de principe actif ; dans ce cas les inhibiteurs de l'enzyme sont appelés des «slow substrate» [93].

Ces deux mécanismes d'action sont illustrés par la figure suivante :

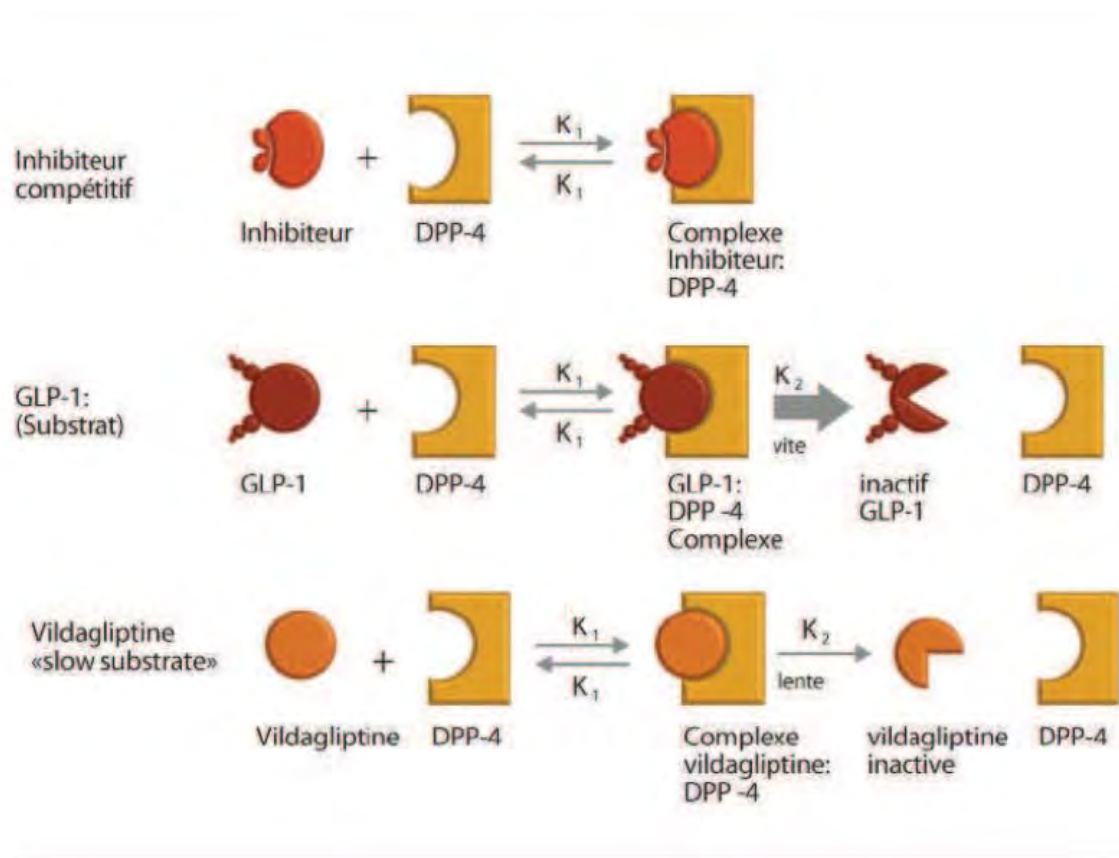


Figure 13 : Comparaison des mécanismes d'action d'un simple inhibiteur compétitif (sitagliptine) et d'un inhibiteur dit «slow substrate» (vildagliptine) sur la DPP-IV. (D'après le site internet just-medical du 15-oct-2009 Vildagliptine : La question de la posologie et du coût est à l'ordre du jour. Des réponses claires permettent de remettre les choses en perspective).

Les molécules de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV se distinguent également par leur puissance inhibitrice envers la DPP-IV, ainsi la saxagliptine possède une constante d'inhibition (K_i) de $1,3 \pm 0,3$ nM pour l'inhibition de la DPP-IV, ce qui la rend 10 fois plus puissante que la vildagliptine (K_i 13 ± 3 nM) ou encore la sitagliptine (K_i 18 ± 2 nM) [94]. La linagliptine possède une puissance plus importante que les autres molécules avec un K_i de 1 nM [95].

La sélectivité in vitro c'est-à-dire leur spécificité vis-à-vis de la DPP-IV diffère suivant les molécules ; la sitagliptine est hautement sélective de la DPP-IV par rapport à l'ensemble des autres protéases de la même famille que celle-ci (notamment DPP8, DPP9) ; en revanche la saxagliptine et la vildagliptine sont moins sélectives au regard de l'inhibition de la DPP-8 et DPP-9 : l'affinité de la

vildagliptine pour la DPP8 et la DPP9 est de 32 à 270 fois plus faible que celle pour la DPP4.

Quant à la linagliptine, sa sélectivité pour la DPP-IV est plus de 10 000 fois supérieure à celle qu'elle possède vis à vis de l'ensemble des DPP enzymes (incluant DPP2, DPP8, DPP9).

Inhibiteur de la DPP-IV	Sélectivité	QPP /DPP2	PEP	FAP α	DPP8	DPP9
Sitagliptine	haute	>5550	>5550	>5550	>2660	>5550
Vildagliptine	modérée	> 100 000	60 000	285	270	32
Saxagliptine	modérée	> 50 000	–	>4000	390	77
Linagliptine	modérée	> 100 000	>100 000	89	40 000	>10 000

Tableau 23: Sélectivité in vitro des inhibiteurs de la DPP-IV pour la DPP-IV par rapport aux enzymes appartenant à la même famille de protéases (données issues de l'article Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review review Diabetes, Obesity and Metabolism13: 7 – 18, 2011.

QPP, quiescent cell proline dipeptidase; PEP, prolyl endopeptidase; FAP α fibroblast activation protein

2-3 Conséquences de l'inhibition de l'enzyme DPP-IV

a) Effets bénéfiques sur la glycémie

A ce jour dans la limite de ce qui a été testé, les cibles majeures de l'inhibition de la DPP-IV sont les hormones incrétines GLP1 et le GIP avec pour conséquence une élévation de leur taux endogène sous une forme biologiquement active.

Les actions bénéfiques du GLP1 et du GIP sur la glycémie sont ainsi prolongées. Chez l'homme les inhibiteurs de la DPP-IV améliorent le profil glycémique en stimulant l'insulinosécrétion, en freinant la sécrétion du glucagon et en diminuant la production hépatique du glucose [96]. Leur efficacité thérapeutique sur la glycémie a été établie lors des essais cliniques que nous analyserons plus loin dans cette deuxième partie.

b) Autres effets potentiellement néfastes

- Sur la fonction immunitaire

La DPP-IV est nous l'avons vu un marqueur de surface présent au niveau des lymphocytes T ; ce marqueur de surface aussi appelé CD26 (DPP-IV=CD26) sert

de Co-stimulateur à l'activation des cellules T in vitro. L'expression de CD 26 au niveau des lymphocytes T CD4, T CD8, B et Natural Killer paraît associée à plusieurs fonctions de ces cellules (mémoire antigénique, synthèse des immunoglobulines, activation des lymphocytes cytotoxiques) [87].

. On ne sait pas si l'activité de CD26 dépend de l'activité catalytique de l'enzyme ou seulement de la transmission d'un message par sa partie intracellulaire ; cependant, on sait que l'activité enzymatique de la DPP-IV est requise pour la régulation de l'activité des cytokines lesquelles interviennent dans la régulation de la fonction immunitaire [97]

Ainsi, en inhibant la DPP-IV, les inhibiteurs de la DPP-IV sont susceptibles de compromettre la fonction immunitaire en modifiant la prolifération et l'activation de ces cellules immunitaires et d'entraîner une immunosuppression. Cependant les concentrations requises pour obtenir une telle inhibition in vivo seraient très importantes et difficilement atteintes en pratique clinique avec une utilisation de ces molécules comme traitement antidiabétiques [98].

Les conséquences cliniques de l'immunosuppression potentiellement engendrée par les gliptines sont suggérées par les résultats de différentes méta analyses dont celles de Amori et coll en 2007 et de Richter et coll en 2008 qui ont globalement démontré une augmentation du risque d'infections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngite, sinusite) ou urinaires mais, il faut souligner que le risque retrouvé s'est révélé plus ou moins statistiquement significatif en fonction de la molécule inhibitrice de la DPP-IV étudiée dans les essais ;

Cependant, une méta analyse plus récente (Karagiannis 2012) conclut à l'absence de différence entre gliptines et comparateurs actifs (ADO) dans la survenue d'infections type rhinopharyngites, respiratoires et urinaires [99].

Il est aujourd'hui difficile de déterminer le degré d'implication des gliptines dans la survenue de ces infections, le diabète étant lui-même un facteur de risque infectieux. Par ailleurs, la DPP-IV possède de multiples substrats (substance P, chémokines...) impliqués dans la régulation du système immunitaire mais pour lesquels l'effet de l'inhibition de la DPP-IV sur leur activité biologique in vivo n'a pu être testé à ce jour.

De plus, il semblerait d'après l'étude réalisée par Lankas en 2005, que les effets des inhibiteurs DPP-IV observés sur des cellules humaines in vitro sur la fonction immunitaire, dépendent de leur spécificité pour l'enzyme : les effets les plus significatifs ayant été observés avec les inhibiteurs les moins spécifiques, qui inhibent aussi DPP-8 et DPP-9 (diminution de l'activation des cellules immunitaires).

De plus, on pourrait craindre que les conséquences cliniques potentielles de l'inhibition de la DPP-IV puissent aller au-delà du risque infectieux et conduire à une immunosuppression prolongée laquelle serait susceptible d'augmenter le risque de cancer via une altération de la surveillance immunitaire.

Néanmoins au vu des données récentes issues des résultats d'études cliniques menées avec certains inhibiteurs de la DPP-IV (étude SAVOR et EXAMINE qui seront analysées dans la troisième partie au chapitre IV profil de sécurité à long terme des inhibiteurs de la DPP-IV), les craintes concernant une majoration du risque infectieux et du risque de cancérogénèse avec ces molécules, ne sont pas confirmées.

- Effets potentiellement néfastes sur les autres substrats de la DPP-IV

Comme nous l'avons vu de nombreux peptides autres que les incrétines sont des substrats de la DPP-IV in vitro, mais il n'est pas clairement établi que la DPP-IV soit susceptible d'exercer in vivo un effet sur l'ensemble de ses substrats identifiés in vitro ni que leur dégradation par cette enzyme va modifier leur activité biologique in vivo [100]. De plus, il est possible que d'autres voies métaboliques principales ou de supplémentation existent pour ces substrats chez l'homme. Ainsi la plupart des substrats de la DPP-IV peuvent être clivés par d'autres enzymes et l'effet de l'inhibition de la DPP-IV sur l'activité biologique de ces peptides n'a pas été testé chez l'homme.

Cependant certains effets indésirables constatés en pratique clinique avec les inhibiteurs de la DPP-IV démontrent que les propriétés catalytiques de la DPP-IV vis-à-vis de différents peptides in vivo ont des conséquences possibles que le clinicien doit connaître.

En effet si on prend l'exemple de la substance P substrat de la DPP-IV, dans la rhino sinusite chronique, l'action locale de la DPP-IV sur la substance P pourrait être un médiateur important de la vasodilatation locale, or on a décrit des cas de rhinite avec des patients traités par inhibiteurs de la DPP-IV ; Cet effet sur la substance P doit être connu car les inhibiteurs de DPP-IV augmentent le risque d'angioedème sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'enzyme de conversion est habituellement l'enzyme de dégradation de la substance P, en cause dans l'angioedème (œdème sous-cutané et/ou sous-muqueux). En présence d'IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion médicaments antihypertenseurs), c'est normalement la DPP-IV qui prend le relais pour la dégradation de la substance P; la double inhibition de la substance P par IEC+ inhibiteur de DPP-IV favorise ainsi l'angioedème [91]. Les répercussions éventuelles de cette interaction IEC + IDPP-IV sont à surveiller dans la pratique clinique dans la mesure où un certain nombre de patients diabétiques sont susceptibles de recevoir une telle association thérapeutique (cf chapitre interactions médicamenteuses).

On peut ainsi dire qu'en empêchant la dégradation d'autres peptides que les incrétines dont les fonctions biologiques sont plus ou moins connues actuellement, les gliptines sont susceptibles d'engendrer des effets indésirables aux retentissements cliniques potentiels plus ou moins sévères : par exemple des processus inflammatoires (liés à la substance P), augmentation de la pression artérielle (liée au neuropeptide Y) ou encore des réactions allergiques (liées aux chémokines).

III Les gliptines en pratique clinique

3-1 Posologies des gliptines dans le cas général

- Gliptines seules

Molécule (DCI) (gliptines seules)	Nom commercial (laboratoire)	Dosage (/cp) Forme galénique	Année de Commercialisation En France	Posologies (cas général)
SITAGLIPTINE	JANUVIA° (MERCK SHARP&DOHM CHIBRET) et XELEVIA° (PIERRE FABRE°)	100mg 50mg 25mg 28 cp / boîte	2008 (dosage 100mg) 2013 (dosage 50mg) (dosage 25mg non commercialisé)	100mg / jour
VILDAGLIPTINE	GALVUS° (NOVARTIS)	50 mg 30ou 60cp/boîte	2009	50mg x2/jour (en 2 prises) ou 50mg/ jour si associé à un SU
SAXAGLIPTINE	ONGLYZA° (BRISTOL- MYERS SQUIBB)	5mg 30cp/boîte	2010	5mg/jour
LINAGLIPTINE	TRAJENTA° (BOEHRINGER INGELHEIM)	5mg cp	Non commercialisé en France début 2015	5mg/jour
ALOGLIPTINE	VIPIDIA° (TAKEDA)	6,25mg 12,5mg 25mg	Non commercialisé en France début 2015	25mg/jour

Tableau 24 : Posologies des Gliptines disponibles en thérapeutique (cas général) d'après les données des monographies du VIDAL édition 2014 et des RCP des spécialités pharmaceutiques

Il faut préciser que lorsque une gliptine est associée à un sulfamide ou de l'insuline, une diminution de posologie du sulfamide ou des doses d'insuline peut être envisagée afin de

réduire le risque d'hypoglycémie. En association avec la metformine, la posologie de cette dernière sera maintenue.

Précisons enfin que lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptine par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

Les inhibiteurs de la DPP4 peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas ; en cas d'oubli de la prise du médicament, le patient peut rattraper la prise médicamenteuse mais sans doubler la dose le même jour.

Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est requise cependant la prudence s'impose chez les plus de 75ans au vu d'une expérience clinique limitée à partir de cet âge. De la même façon les gliptines ne sont pas autorisées dans la population pédiatrique (moins de 18 ans, faute d'études).

Les inhibiteurs de la DPP- IV sont tous des médicaments destinés à être utilisés par voie orale commercialisés sous forme de comprimés pelliculés non sécables.

- Associations fixes

Tableau 25: Posologies des associations fixes (bithérapie) gliptines+ metformine disponibles en thérapeutique (d'après les monographies du VIDAL 2014 et les RCP de spécialités

Noms commerciaux	Composition par comprimé et posologie
JANUMET° / VELMETIA° AMM en 2008 boîte de 56 comprimés pelliculés	Sitagliptine 50mg + metformine 1000mg 1cp 2x/jour au cours des repas
EUCREAS° (AMM en 2007) 60 comprimés pelliculés par boîte	Vildagliptine 50mg+ metformine 1000mg 1cp2x /jour au cours des repas
KOMBOGLYZE° (AMM en 2011) 60 comprimés pelliculés par boîte	Saxagliptine 2,5mg+ metformine 1000mg 1cp2x/jour au cours des repas
JENTADUETO° AMM 2012 (non commercialisé en France) boîte de 60 comprimés pelliculés	Linagliptine 2,5mg + metformine 1000mg Linagliptine 2,5mg+metformine 850mg 1cp 2x/jour au cours des repas
VIPDOMET° (non commercialisé en France) boîte de 56 comprimés pelliculés (AMM en 2013)	Alogliptine 12,5mg+ metformine 1000mg et Alogliptine 12,5mg+ metformine 850mg 1cp 2x/jour au cours des repas

Comme nous allons le voir, une des indications thérapeutiques des IDPP-IV (= gliptines) est l'utilisation en bithérapie orale avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant après une monothérapie avec l'une ou l'autre de ces classe médicamenteuse hypoglycémiant. La place importante de la metformine dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 (recommandée en première intention), explique la mise sur le marché d'associations fixes metformine et gliptines et ce pour l'ensemble des molécules mises sur le marché à ce jour afin de permettre une amélioration de l'observance pour les patients diabétiques.

3-2 Efficacité sur la régulation de la glycémie

Chez les patients DT2 comme chez les sujets sains, l'inhibition de l'activité de l'enzyme DPP-IV par les gliptines va entraîner une augmentation de deux à trois fois des concentrations plasmatiques à jeun et postprandiale des formes actives des hormones incrétines GLP-1 et GIP ; ces dernières vont stimuler la libération d'insuline et abaisser le taux de glucagon de façon gluco-dépendante. Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon vont entraîner une diminution du taux d'hémoglobine glyquée HbA1c ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun (GAJ) et postprandiale (GPP).

3-2-1 Essais avec la sitagliptine

- a) Monothérapie : étude versus placebo étude de Raz et coll publiée en 2006 [101] : 521 patients DT2 présentant un déséquilibre glycémique ($HbA1c$ initiale $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$) ont participé à une étude randomisée versus placebo en double aveugle d'une durée de 18 semaines visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en monothérapie administrée à une dose de 100mg ou de 200mg par jour.

Au terme des 18 semaines une réduction significative de l'HbA1c a été observée dans les groupes traités par la sitagliptine en comparaison au groupe placebo (dans ce groupe on observe une augmentation de 0,1% de l'HbA1c)

Pour les patients ayant un taux moyen initial d'HbA1c de 8,1%, en comparaison au placebo les baisses d'HbA1c ont été de :

- de - 0,6% dans le groupe 100 mg de sitagliptine
- de - 0,5 % dans le groupe 200mg de sitagliptine

La réduction de l'HbA1c est plus importante avec la sitagliptine versus placebo chez les patients ayant une HbA1c initiale $\geq 9\%$: -1,2% (avec sitagliptine 100mg) et - 1% (sitagliptine 200mg) ; en revanche pour les patients avec une HbA1c initiale plus faible ($< 8\%$), la réduction induite par la sitagliptine est plus modeste : - 0,4% (dosage 100mg) et -0,3% (dosage 200mg).

Des réductions de la glycémie à jeun et postprandiale (2 heures après le repas) ont été observées dans les groupes sitagliptine comparativement au groupe placebo :

Avec sitagliptine 100mg : GAJ -1,1mmol/L (-18,8mg/dl) et GPP -2,6mmol/L (44,46mg/dl)

Avec sitagliptine 200mg : GAJ - 0,9 mmol/L (-15,39mg/dl) et GPP -2,9mmol/L (49,59mg/dl)

De plus aucune augmentation significative du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales dans aucun groupe (sitagliptine ou placebo) et l'incidence des hypoglycémies était similaire dans le groupe sitagliptine et le groupe placebo.

Cette étude clinique a permis de témoigner de l'absence d'avantage en termes d'efficacité hypoglycémiante d'une dose quotidienne en sitagliptine de 200mg sur une dose quotidienne de 100mg.

b) Monothérapie : étude versus metformine : il s'agit d'une étude de 24 semaines évaluant l'efficacité de Januvia comparativement à celle de la Metformine : inclusion de 1052 patients diabétiques de type 2 dont la glycémie était insuffisamment contrôlée par le régime et l'exercice physique, ne recevant aucun traitement et dont l'HbA1c à l'inclusion était comprise entre 6,5% et 9%.

Ils ont été répartis au hasard pour recevoir Januvia 100mg par jour (n= 528) ou Metformine (n=522) dose initiale 500mg /j augmentée jusqu'à 1500 à 2000mg/j selon la tolérance.

Résultats : après 24 semaines, il y a une amélioration statistiquement significative du contrôle glycémique dans les 2 groupes de traitement avec :

-Réduction du taux HbA1c de 0,43% pour Januvia et de 0,57% pour la Metformine par rapport aux valeurs initiales de l'HbA1c.

-Réduction glycémie à jeun de 0,64mmol /l pour Januvia et de 1,08mmol/l pour la Metformine

On constate une réduction du poids dans les deux groupes (Januvia : -0,6kg, Metformine : -1,9kg), l'incidence des hypoglycémies est identique dans les 2 groupes de traitement mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont plus fréquents chez les patients traités par la metformine (20,7% vs 11,6% dans le groupe sitagliptine).

On peut conclure de cette étude que la non- infériorité de la sitagliptine comparativement à la metformine a été démontré.

c) Bithérapie en association avec la metformine

- étude contrôlée par placebo

(Étude menée par Charbonnel B et al en 2006 [102])

701 patients diabétiques de type 2 ont été suivis pendant 24 semaines lors d'une étude en double insu, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la metformine comparée à une monothérapie par metformine ; tous les patients ont commencé par prendre de la metformine à une posologie $\geq$ 1500mg par jour, et ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir Januvia 100mg/j ou le placebo en plus de leur traitement avec la metformine. Au moment de la randomisation, le taux d'HbA1c était en moyenne de 8% reflétant ainsi un certain degré de déséquilibre hyperglycémique des patients au moment de l'inclusion dans l'essai.

Au terme des 24 semaines, l'adjonction de sitagliptine à la metformine a permis d'obtenir une réduction significative du taux d'HbA1c de -0,65% (IC95% -0,77 à -0,53) par rapport à l'association metformine- placebo (réduction de 0,67% dans le groupe sitagliptine versus une réduction de 0,02% dans le groupe placebo par rapport aux valeurs initiales) ; la proportion de patients ayant atteint au terme de l'étude une HbA1c < 7% est significativement plus grande (47%) comparé au groupe placebo (18,3%). Le traitement par sitagliptine a permis d'obtenir une réduction significative de la glycémie à jeun (-0,9mmol/l par rapport aux valeurs initiales et une différence de -1,4mmol/L soit 25,4mg/dl par rapport au groupe placebo) ; de même le traitement par sitagliptine a permis une réduction de la glycémie postprandiale de l'ordre de

3,4mmol/L (61,6mg/dl) par rapport aux valeurs initiales et un différentiel de l'ordre de -2,8mmol/L (50,7mg/dl) par rapport au groupe placebo ;

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives concernant l'incidence des hypoglycémies qui reste faible dans les 2 groupes de traitement, et il en est de même pour les effets indésirables gastro-intestinaux dont l'incidence n'est pas augmentée dans le groupe sitagliptine + metformine.

Une légère perte pondérale est observée dans le groupe sitagliptine tout comme dans le groupe placebo (respectivement -0,7kg versus -0,6kg) sans différence significative entre les 2 groupes de traitements.

On peut donc conclure que la sitagliptine permet d'améliorer l'équilibre glycémique des patients DT2 pour lesquels le contrôle glycémique sous metformine en monothérapie est insuffisant. Des résultats similaires en termes de réduction de l'HbA1c (-0,57%) ont été obtenus dans une autre étude qui a comparé l'efficacité d'un traitement associant la sitagliptine à un sulfamide hypoglycémiant le glimépiride chez des patients DT2 dont la glycémie était mal équilibrée sous glimépiride en monothérapie.

- (étude contrôlée par un comparateur actif (un sulfamide hypoglycémiant le glipizide))

Une étude d'une durée de 52 semaines a été menée par Nauck MA et al en 2007 afin d'évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique de l'adjonction de la sitagliptine comparée à celle d'un sulfamide hypoglycémiant chez des patients DT2 présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par metformine à une posologie $\geq$ à 1500mg/j et présentant à l'inclusion dans l'étude une HbA1c $\geq$ 6,5% et $\leq$ 10%. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit 100mg de sitagliptine par jour soit du glipizide (posologie initiale de 5mg ajustée par la suite jusqu'à un maximum de 20mg/j afin d'obtenir (sans hypoglycémie) une glycémie cible à jeun de 6,1mmol/L).

Après 52 semaines de traitement une réduction statistiquement significative de l'HbA1c a été observée dans les 2 groupes par rapport aux valeurs initiales : une réduction similaire de -0,67% par rapport aux valeurs initiales est obtenue dans le groupe sitagliptine et dans le groupe glipizide, confirmant ainsi la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide [103]

L'incidence des hypoglycémies est statistiquement plus faible (4,9%) dans le groupe sitagliptine que dans le groupe glipizide (32%). De plus, une réduction moyenne significative du poids corporel est observée pour les patients traités par la sitagliptine comparativement à un gain de poids pour ceux traités par le sulfamide (-1,5kg vs +1,1kg).

Il faut remarquer que la réduction du taux d'HbA1c au terme des 52 semaines est d'autant plus marquée et ceci de façon similaire avec la gliptine et le sulfamide, que le taux initial d'HbA1c était élevé avant l'initiation de la bithérapie (cf. figure 13).

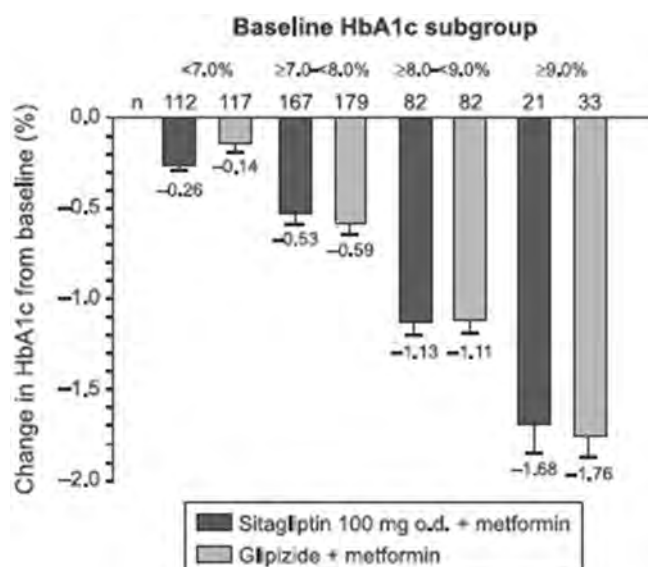


Figure 13 : Variation des taux dHbA1c au terme des 52 semaines de l'étude en fonction des différents groupes de traitements et des taux initiaux d'HbA1c (d'après Nauck et al Diabetes, Obesity and Metabolism, 9,2007, 194–205).

d) Trithérapie : en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (étude contrôlée par placebo)

Une étude randomisée en double aveugle d'une durée de 24 semaines a eu pour objectif principal de démontrer l'efficacité de l'ajout de la sitagliptine chez 229 patients DT2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant de la metformine (à une dose ≥ 1500 mg) et le glimépiride sulfamide hypoglycémiant (à une dose ≥ 4 mg/j). Les patients ont été randomisés pour recevoir en plus de la bithérapie metformine et glimépiride soit 100mg/j de sitagliptine, soit un placebo ; le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de $8,26 \pm 0,70\%$ [104]

Au terme des 24 semaines, une diminution statistiquement significative de l'HbA1c est constatée dans le groupe de traitement comprenant la sitagliptine : - 0,59% par rapport au taux initial alors que dans le groupe placebo il y a une augmentation de l'HbA1c de 0,3% ; ainsi on obtient une réduction de l'HbA1c de 0,89% dans le groupe sitagliptine par rapport au placebo ; de même la diminution de la glycémie à jeun a été plus importante dans le groupe sitagliptine que dans le groupe placebo. On a observé davantage d'hypoglycémie (13,5% vs 4,1%) ainsi qu'une légère prise de poids (+0,8kg vs -0,4kg) chez les patients ayant reçus la sitagliptine. Enfin, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux est similaire dans les 2 groupes.

On peut conclure qu'en trithérapie orale, la sitagliptine permet une d'obtenir une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 0,9% (IC95% : -1,1 ; -0,68 $p < 0,001$) par rapport au placebo, cette réduction est supérieure à celle obtenue avec une bithérapie comprenant la sitagliptine + glimepiride versus glimépiride+placebo (de l'ordre -0,6% (IC95% : -0,82 ; -0,32 $p < 0,001$).

e) Etude d'efficacité en association à l'insuline

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité de l'association sitagliptine+insuline à celle de l'association insuline+placebo (avec ou sans metformine) après 24 semaines de traitement ; les 641 patients DT2 de l'étude étaient insuffisamment contrôlés (taux HbA1c élevé à l'inclusion en moyenne de 8,7% +/- 0,9) par une insulinothérapie (lente, mixte ou intermédiaire) plus ou moins associée à la metformine (dose ≥ 1500 mg/j). Ils ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir :

Soit insuline+ sitagliptine 100mg/j et+ /- metformine

Soit insuline+placebo et + /- metformine

Après 24 semaines, les résultats ont montré une diminution du taux d'HbA1c par rapport au taux initial plus importante (-0,65%) chez les patients du groupe sitagliptine que chez ceux recevant le placebo (-0,07%) ; la différence entre la sitagliptine et le placebo a été de -0,56% (IC95% : -0,7 ; -0,42 $p < 0,001$).

L'objectif thérapeutique d'une HbA1c $< 7\%$ a été atteint pour 12,8% des patients du groupe sitagliptine et par 5,1% des patients du groupe placebo ; le taux de patients répondeurs est donc faible [105].

Concernant la tolérance du traitement, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes en termes de variation de poids, en revanche l'incidence des hypoglycémies est augmentée (15,5%) pour les patients traités par sitagliptine+ insuline en comparaison à ceux traités par sitagliptine+placebo (7,8%).

3-2-2 Essais avec la Vildagliptine

a) Monothérapie versus placebo

D'après une étude menée par Dejager et coll en 2007, la vildagliptine semble entraîner une réduction de l'HbA1c comparable en monothérapie à celle observée avec la sitagliptine : chez 632 patients DT2 naïfs de traitement antidiabétique et avec une HbA1c moyenne de départ de 8,4%, la vildagliptine en monothérapie à la dose de 50 ou 100mg /jour a permis une réduction d'HbA1c de -0,8 à -0,9%. Pour les patients qui avaient une HbA1c de départ comprise entre 8,8% et 9%, la baisse de l'HbA1c a été de -1,3 à -1,4% dans le groupe recevant 100mg de vildagliptine par jour, contre seulement -0,8% dans le groupe recevant 50mg de vildagliptine par jour. Ainsi il semble y avoir une efficacité de la vildagliptine dose dépendante sur la glycémie pour les HbA1c initiales les plus élevées ($> 8\%$) ce qui n'est pas le cas pour les HbA1c de départ $\leq 8\%$ [106]. Ces données suggèrent que lorsque le déséquilibre glycémique est modéré au départ, une dose quotidienne de vildagliptine de 100mg n'est pas plus efficace qu'une dose quotidienne de 50mg.

De plus, il faut souligner que l'efficacité de la vildagliptine sur la réduction de l'HbA1c à la dose quotidienne de 100mg/j est la même que la dose soit administrée en une prise ou en 2 prises (50mg 2x/jour).

b) Monothérapie versus monothérapie par un autre ADO (comparateur actif)

L'efficacité de la vildagliptine en monothérapie a été comparée lors de différentes études à celle d'autres antidiabétiques oraux (notamment la metformine et les sulfamides hypoglycémiants) en monothérapie chez des patients DT2 naïfs de traitement antidiabétique au moment de l'inclusion dans les différentes études cliniques.

L'une des études qui a comparé sur 52 semaines l'administration de vildagliptine (50mg 2x/j) à celle de la metformine (1000mg 2x/j) pour des patients DT2 âgés de 18 à 78 ans avec une HbA1c de départ a permis de constater une réduction d'HbA1c dans les 2 groupes (-1% pour la vildagliptine et -1,4% pour la metformine) cependant il faut souligner que la non – infériorité de la vildagliptine par rapport à la metformine n'a pu être démontrée dans cette étude ; concernant la tolérance , la metformine a entrainé une perte de poids alors que la vildagliptine s'est révélée neutre au niveau pondéral mais elle a été mieux tolérée au niveau des effets indésirables digestifs que la metformine[107].

Une autre étude qui a permis de comparer l'administration de vildagliptine (50mg 2x/j) à celle du gliclazide (sulfamide) pendant 2 ans chez des patients DT2 ayant une HbA1c initiale $\geq 8,5\%$, a permis d'obtenir une réduction de l'HbA1c de -0,5% dans le groupe vildagliptine contre -0,6% dans le groupe gliclazide et la non – infériorité de la vildagliptine sur le sulfamide hypoglycémiant n'a pu être démontrée alors même que la vildagliptine a entraîné une prise de poids moindre que le gliclazide ainsi qu'une moindre incidence d'hypoglycémies [108].

c) Bithérapie en association à d'autres ADO

Une étude de 24 semaines a évalué l'efficacité de la bithérapie vildagliptine (à la dose de 50mg/j ou de 50mg 2x/j)+ metformine chez des patients DT2 dont la glycémie n'était pas suffisamment contrôlée par une monothérapie par metformine ($\geq 1500\text{mg/j}$) : l'HbA1c moyenne à l'inclusion était de 8,4% ; les résultats ont montré une réduction de l'HbA1c de l'ordre de -0,5% (sitagliptine 50mg/j+metformine dose $\geq 1500\text{mg/j}$) et -0,9% (sitagliptine 50mg 2x/j+ metformine dose $\geq 1500\text{mg/j}$) alors que dans le groupe metformine (dose $\geq 1500\text{mg/j}$)+placebo l'HbA1c a augmenté de 0,2%. [109].

De la même façon une autre étude a comparé l'efficacité de la bithérapie vildagliptine+ glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par glimépiride (HbA1c initiale en moyenne de 8,5%) ; la bithérapie vildagliptine+ sulfamide a permis une réduction de l'HbA1c de l'ordre de -0,5 à -0,6% alors que la poursuite de la monothérapie par sulfamide a conduit à une augmentation de l'HbA1c de 0,07%. Il faut souligner ici qu'en association avec le sulfamide hypoglycémiant la vildagliptine administrée à la dose de 100mg/J (50mgx2/j) n'a pas été plus efficace sur la réduction de l'HbA1c que la dose de 50mg/j ce qui implique en pratique que la dose de 50mg/j de vildagliptine soit recommandée en association avec un sulfamide et ceci d'autant plus que le profil de tolérance (poids , hypoglycémie) est plus favorable avec la dose quotidienne la plus faible de sitagliptine (50mg/j); globalement, l'incidence des hypoglycémies a été faible mais supérieure chez les patients traités par la bithérapie vildagliptine + sulfamide par rapport au groupe contrôle [110].

Enfin les études ayant comparé l'efficacité de la bithérapie vildagliptine +metformine par rapport à la bithérapie metformine+ sulfamide hypoglycémiant (avec le glimépiride dans

l'étude de ferranni et coll [111] ou le gliclazide dans l'étude de Filozof et coll [120]) chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ont permis de démontrer la non –infériorité au terme de 52 semaines de la bithérapie vildagliptine+metformine par rapport à la combinaison metformine+sulfamide hypoglycémiant avec une réduction additionnelle de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales comprise entre -0,5 et -0,9% avec les 2 types de bithérapies suivant les études ; en effet la réduction de l'HbA1c obtenue grâce à la bithérapie vildagliptine+metformine est d'autant plus importante (de l'ordre de -0,9%) que le taux initial d' HbA1c des patients était élevé au départ ($\geq 8\%$) [112]. La bithérapie vildagliptine+metformine a provoqué moins d'hypoglycémie que la bithérapie metformine +sulfamide et elle a eu un effet relativement neutre sur le poids (pas de changement significatif) alors que la bithérapie metformine +sulfamide a eu tendance à entraîner une prise de poids.

d) Etude d'efficacité en association à l'insuline

Dans une étude de 24 semaines réalisée chez des patients avec un diabète de type 2 relativement ancien et insuffisamment contrôlés par insulinothérapie seule (dose moyenne 80u /j à action courte ou longue), la réduction moyenne de l'HbA1c quand la vildagliptine (50mg 2x/j) est ajoutée à l'insulinothérapie est significativement supérieure à celle du groupe placebo+insuline (-0,5 versus -0,2%) soit une réduction additionnelle faible de -0,3% d'HbA1c par rapport au groupe placebo ; de plus l'incidence des hypoglycémies est plus faible dans le groupe traité par la vildagliptine [113]. Si l'efficacité hypoglycémiante de la vildagliptine associée à l'insuline semble modeste au vu de cette étude, il semblerait d'après une autre étude similaire que l'ajout de la vildagliptine à des doses plus faibles d'insuline (40ui/j) et en association à la metformine chez des patients DT2 n'ayant pas un diabète très ancien puisse permettre d'obtenir une réduction additionnelle de l'HbA1c plus importante de l'ordre de -0,6% par rapport à la poursuite de la bithérapie insuline+metformine [114].

3-2-3 Essais avec la saxagliptine

a) Monothérapie versus placebo

L'efficacité de la saxagliptine versus placebo chez des patients DT2 naïfs de tout traitement a été évalué par plusieurs études comparant l'efficacité de différentes posologies quotidiennes de la saxagliptine (2,5mg , 5mg ou 10mg) sur le contrôle de la glycémie ; la posologie de 5mg ayant permis d'obtenir un meilleur contrôle glycémique que celle de 2,5mg et la posologie de 10mg n'ayant pas apporté de bénéfice supplémentaire , l'AMM recommande donc une posologie de 5mg/j et seuls les résultats avec ce dosage seront étudiés.

Les résultats d'efficacité de la saxagliptine à la dose de 5mg/j versus placebo ont démontré une réduction significative de l'HbA1c versus placebo chez des patients DT2 présentant une HbA1c moyenne à l'inclusion de 8% ; au terme de 24 semaines de traitements : réduction par rapport au taux moyen d'HbA1c initial de l'ordre de -0,5% à

-0,7% soit une réduction de l'HbA1c par rapport au placebo comprise entre -0,4 et -0,6% selon les études (données issues de la monographie Onglyza 5mg du Vidal 2014).

On peut conclure que l'efficacité de la saxagliptine versus placebo en monothérapie est comparable à celle des autres gliptines.

b) Bithérapie en association à d'autres ADO

Deux études ont comparé l'efficacité de la saxagliptine à la dose de 5mg/j en association à la metformine ou en association à un sulfamide (le glibenclamide) chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (HbA1c à l'inclusion comprise entre 8% et 9%) [115].

Au terme de 24 semaines la réduction de l'HbA1c a été plus importante :

- Chez les patients sous metformine+saxagliptine que chez ceux sous metformine seule (-0,69% vs +0,13%) soit une différence entre saxagliptine et placebo de -0,83% (IC95% -1,02 ; -0,63 et $p < 0,0001$).
- Chez les patients sous glibenclamide+saxagliptine que chez ceux sous glibenclamide seul (-0,64 vs +0,08) soit une différence entre saxagliptine et placebo de -0,72% (IC95% -0,88 ; -0,56)

Les données de tolérance montrent que celle-ci est globalement similaire dans les groupes saxagliptine versus les groupes placebo ; seule l'incidence des hypoglycémies dans l'étude versus sulfamide est plus élevée dans le groupe saxagliptine+ sulfamide (14,6%) que dans le groupe sulfamide +placebo (10,1%).

La saxagliptine a eu un effet neutre sur le poids que ce soit en association avec la metformine (modeste perte pondérale) ou en association avec le sulfamide hypoglycémiant (modeste prise de poids dans cette situation)

Une autre étude a démontré la non- infériorité de la bithérapie saxagliptine + metformine par rapport à la bithérapie metformine+ glipizide (sulfamide) chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie au terme de 52 semaines de traitements : réduction de HbA1c par rapport au taux initial de -0,74% après ajout de la saxagliptine et de -0,8% après ajout du sulfamide ; la tolérance du traitement est similaire dans les 2 types de bithérapie mais avec une incidence d'hypoglycémie statistiquement bien moindre avec la saxagliptine (3%) qu'avec le glipizide (36%). L'évolution du poids est favorable avec la saxagliptine avec une tendance à la perte pondérale alors qu'il y a une tendance à la prise de poids avec le sulfamide [116].

De plus la non – infériorité de la saxagliptine par rapport à la sitagliptine sur la réduction de l'HbA1c en association avec la metformine a été démontré chez des patients DT2 dont le contrôle glycémique était insuffisant avec la metformine en monothérapie : les réductions de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient respectivement de -0,52% et -0,62% pour la saxagliptine et la sitagliptine soit une différence entre les 2 gliptines de 0,09 (IC95% :-0,01 ; 0,20%) ; la tolérance a été similaire dans les 2 groupes de traitements : faible incidence similaire des hypoglycémies et légère perte pondérale dans les mêmes proportions pour la sitagliptine que pour la saxagliptine [117]. Il faut remarquer que cette étude est la seule aujourd'hui à avoir comparé directement l'effet sur la réduction de l'hyperglycémie de 2 inhibiteurs de la DPP-IV.

c) Trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : dans une étude randomisée en double aveugle chez 257 patients DT2 dont le contrôle glycémique n'était pas optimal ,la saxagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant a permis une amélioration de l'HbA1c par rapport au placebo (c'est-à-dire la bithérapie orale metformine+sulfamide) ; la modification d'HbA1c pour la saxagliptine comparée au placebo était de - 0,7 % à la semaine 24 (source monographie Onglyza 5mg Vidal 2014) . Il faut souligner que la réduction de l'HbA1c obtenue avec une trithérapie orale comportant la saxagliptine par rapport à la poursuite d'une bithérapie orale metformine+sulfamide n'est pas considérée comme significative car on manque de données concernant la proportion de patients ayant atteints l'objectif d'HbA1c<7%.

d) Etude d'efficacité en association à l'insuline

Une étude a évalué l'efficacité de la saxagliptine en association à un traitement par insuline plus ou moins associée à la metformine chez des patients DT2 dont l'équilibre glycémique sous insulinothérapie +/- metformine n'était pas satisfaisant (HbA1c $\geq 7,5\%$).

La saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné des améliorations significatives après 24 semaines de l'HbA1c comparativement au groupe placebo (-0,75% pour la saxagliptine vs -0,38% pour le placebo par rapport au taux initial d'HbA1c). Les réductions d'HbA1c *versus* placebo ont été similaires chez les patients recevant de la saxagliptine 5 mg en ajout à l'insuline, qu'ils utilisent de la metformine ou non (- 0,4 % pour les deux sous-groupes) et une plus grande proportion de patients traités dans le groupe saxagliptine ont atteints l'objectif glycémique d'une HbA1c <7% que ceux recevant le placebo (21,3% vs 8,7% soit une différence entre les 2 traitements de 12,6% avec IC95% : 6,1 ;19,1).Le taux de patients répondeurs est donc faible même si la tolérance du traitement est similaire dans le groupe saxagliptine et dans le groupe placebo avec la même incidence d'hypoglycémie et une absence de modification statistiquement significative du poids [118].

3-2-4 Essais avec la Linagliptine

La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-IV autorisée en Europe depuis 2011 mais elle n'est toujours pas commercialisée en France fin 2014 ; son profil pharmacocinétique la distingue des autres molécules de sa classe car elle est principalement excrétée sous forme inchangée par la bile et l'intestin (élimination rénale < à 5%) , ce qui signifie qu'aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une baisse de la fonction rénale ; ceci a été démontré lors des études sur le profil pharmacocinétique de la linagliptine chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique à différents stades comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale [119].

a) Monothérapie versus placebo

L'efficacité de la linagliptine sur le contrôle de la glycémie chez les patients DT2 a été étudiée comme pour les autres gliptines lors d'essais cliniques de phase III qui ont permis de démontrer qu'en monothérapie au terme de 24 semaines de traitement, la linagliptine à une posologie de 5mg/j est significativement plus efficace qu'un placebo pour réduire l'HbA1c avec une différence moyenne du taux d'HbA1c statistiquement significative versus placebo de -0,6 à -0,7 % ; il faut remarquer que cette différence est d'autant plus grande entre la linagliptine et le placebo que le taux d'HbA1c initial des patients est élevé : pour un taux initial d'HbA1c $\geq 9\%$ cette différence est de -1,1%. Le pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA1c $< 7\%$ dans le groupe linagliptine est de 25,2% contre 11,6 % dans le groupe placebo et la tolérance du traitement est similaire dans les 2 groupes avec notamment pas plus d'hypoglycémie avec la linagliptine qu'avec le placebo [120].

b) Bithérapie : Linagliptine + metformine (contrôlée par placebo)

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, l'adjonction de la linagliptine 5mg/j à la metformine a permis au bout de 24 semaines une réduction significative de l'HbA1c plus importante dans le bras linagliptine+metformine que dans le bras metformine+placebo: la linagliptine entraîné une différence moyenne du taux d'HbA1c statistiquement significative versus placebo de -0,64 % sans augmentation du risque d'hypoglycémie et sans entrainer de variation pondérale [121].

c) Trithérapie : linagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (étude contrôlée par placebo)

De la même façon, pour les patients DT2 insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine +sulfamide hypoglycémiant, l'adjonction de linagliptine a permis de réduire significativement l'HbA1c par rapport au placebo (poursuite de la bithérapie) : différence moyenne du taux d'HbA1c statistiquement significative versus placebo de -0,62%. Il n'y a eu aucune variation pondérale entre les 2 traitements mais une incidence plus élevée d'hypoglycémies avec la trithérapie linagliptine+metformine+sulfamide (22,7%) qu'avec la trithérapie metformine+sulfamide + placebo (14,8%) [121].

d) Bithérapie : Linagliptine en association avec la metformine versus bithérapie metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant

Dans une étude sur deux ans comparant l'efficacité et la tolérance de la linagliptine 5 mg ou d'un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride à une posologie moyenne de 3 mg) utilisés en bithérapie avec la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par metformine, des réductions moyennes du taux d'HbA1c ont été de -0,16 % avec la linagliptine (valeur moyenne d'HbA1c à l'inclusion : 7,69 %) et de -0,36 % avec le glimépiride (valeur moyenne d'HbA1c à l'inclusion : 7,69 %). La différence moyenne a été de -0,20 % (IC 97.5% de 0,09 à 0,299) [122].

L'incidence des 'hypoglycémies dans le groupe linagliptine a été significativement plus faible (7,5 %) que dans le groupe glimépiride (36,1 %). Les patients traités par la linagliptine ont présenté une perte de poids relative significative de -2,7 kg (linagliptine : -1,39 kg versus glimépiride : +1,29 kg). Cette étude a permis de démontrer que la linagliptine a la même

efficacité sur la réduction de l'hyperglycémie qu'un sulfamide hypoglycémiant lorsque elle est utilisée en bithérapie avec la metformine (non-infériorité prouvée)[123].

e) Etude d'efficacité de la Linagliptine avec l'insuline

Enfin plusieurs études ont évalué l'efficacité de la linagliptine en association avec l'insuline basale chez des patients DT2 dont l'équilibre glycémique était insuffisant malgré une insulinothérapie plus ou moins associée à des traitements hypoglycémiant oraux dont la metformine ; une étude contrôlée par placebo a démontré que l'adjonction de la linagliptine à l'insulinothérapie basale (+ /- associée à la metformine) a permis d'améliorer significativement le contrôle de la glycémie par rapport au placebo avec une réduction de l'HbA1c de l'ordre de -0,53 % dans le groupe linagliptine par rapport au groupe placebo au terme de 52 semaines de traitement et la proportion de patients atteignant l'objectif d'HbA1C < 7% est plus élevée dans le groupe linagliptine que dans le groupe placebo (16% vs 7%). L'incidence des hypoglycémies est similaire dans les 2 groupes et aucune variation significative du poids n'a été observée [124].

De plus, l'amélioration de l'équilibre glycémique apporté par l'adjonction de la linagliptine à la posologie de 5mg/j à l'insulinothérapie basale est la même quel que soit l'âge des patients (notamment les personnes de plus de 70ans) ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale (quel que soit le stade) Ceci semble d'autant plus intéressant que l'optimisation de l'insulinothérapie basale chez les patients insuffisants rénaux est limitée par l'augmentation potentielle du risque d'hypoglycémie avec la titration des doses d'insuline, et que la linagliptine elle ne nécessite pas d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale et quelle n'expose pas à un risque augmenté d'hypoglycémie.

Au vu de l'ensemble des données issues des essais cliniques réalisées avec la linagliptine, on peut conclure que son profil d'efficacité sur la glycémie ainsi que son profil de tolérance est comparable à celui des autres gliptines.

3-2-5 Essais cliniques réalisés avec les gliptines lors de situations cliniques particulières

a) Cas des patients DT2 insuffisants rénaux

Les personnes avec une insuffisance rénale chronique (IRC) de grades 3-4 (clairance de la créatinine < 50 ml/min) représentent 25-30% des patients diabétiques de type 2. La plupart des antidiabétiques oraux ont des limites d'utilisation en cas de diminution de la fonction rénale, soit parce qu'ils nécessitent une réduction de la posologie, soit parce qu'ils sont contre-indiqués pour des raisons de sécurité. Dans cette situation, la posologie des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 doit être ajustée (sauf celle de la linagliptine). En effet la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine sont éliminées, à plus de 75%, par voie rénale. Au vu des études pharmacocinétiques réalisées chez des sujets avec des degrés variables d'IRC, montrant des augmentations croissantes de l'exposition à la gliptine en fonction de l'importance de la dégradation de la fonction rénale, des recommandations posologiques ont été proposées. Ainsi, la dose quotidienne de sitagliptine doit être réduite de 100 à 50 mg si le DFG est entre 30 et 50 ml/min et diminuée à 25 mg si le DFG est < 30 ml/min. Pour ce qui

concerne la vildagliptine et la saxagliptine, la dose doit être réduite de moitié (respectivement de 2 x 50 mg à 1 x 50 mg/jour et de 5 à 2,5 mg/jour) si le DFG est < 50 ml/min.

Diverses études cliniques ont donc été menées afin de démontrer que ces ajustements posologiques avec les différentes gliptines permettaient de maintenir une bonne efficacité antihyperglycémiant, tout en garantissant un bon profil de tolérance chez des patients DT2 avec IRC.

Ainsi pour la sitagliptine, une étude a permis sur une durée de 54 semaines de comparer l'efficacité et la tolérance de cette molécule à la dose de 25 ou 50mg/j par rapport à un sulfamide hypoglycémiant le glipizide chez des patients DT2 présentant divers degrés d'IRC modérée ou sévère ; Les résultats montrent une réduction significative de 0,6 à 1% et comparable de l'HbA1c avec les 2 traitements pharmacologiques , une moindre incidence d'hypoglycémies symptomatiques (quasi absence d'épisodes sévères) avec la sitagliptine et aucune modification significative du poids dans aucun groupe[125].

Une étude de 52 semaines comparant l'efficacité de la vildagliptine utilisée à une posologie de 50mg/j et d'un placebo chez des patients DT2 avec une insuffisance rénale modérée et sévère déjà traités par insulinothérapie a permis de montrer que la vildagliptine permet d'améliorer le contrôle glycémique par rapport au placebo avec une réduction significative de l'HbA1c de l'ordre de -0,5 à -0,6% par rapport au placebo quel que soit le degré d'insuffisance rénale ce qui est comparable aux données récoltées dans les essais cliniques concernant une population ayant une fonction rénale normale. Le profil de tolérance comparable entre la vildagliptine et le placebo au niveau de l'incidence des hypoglycémies et un effet neutre sur l'évolution pondérale des patients [126].

L'efficacité et la sécurité de la saxagliptine à la posologie de 2,5mg/j comparée au placebo chez des patients DT2 ayant une insuffisance rénale modérée, sévère et en stade terminal et déjà traités par insulinothérapie ou sulfamides hypoglycémians a été évalué dans un étude d'une durée de 52 semaines ; les résultats ont montré là aussi que la saxagliptine est plus efficace que le placebo pour réduire l'HbA1c : réduction moyenne de l'ordre de -0,73% par rapport aux valeurs initiales dans le groupe saxagliptine avec une différence dans la réduction de l'HbA1c de -0,42% entre la saxagliptine et le placebo ; mais pour les patients en insuffisance rénale terminale la réduction de l'HbA1c est du même niveau entre le groupe saxagliptine et placebo. Enfin la tolérance du traitement est identique sans les 2groupes de traitement comme cela a été constaté avec les autres glutines utilisées en cas d'insuffisance rénale [127]

Concernant la linagliptine, il y a un très faible risque d'accumulation de cette molécule chez les personnes avec des degrés variables d'IRC, y compris en cas d'IRC terminale. Lors d'une étude d'une durée de 52 semaines, l'efficacité et le profil de tolérance de la linagliptine a été évalué versus placebo chez des patients DT2 atteints d'insuffisance rénale sévère (sans mise sous dialyse) et déjà traités par d'autres médicaments hypoglycémians dont l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant utilisable en cas d'insuffisance rénale ; au terme des 52 semaines la linagliptine s'est avérée plus efficace que le placebo pour réduire l'HbA1c : réduction moyenne de -0,71% dans le groupe linagliptine par rapport aux valeurs initiales avec une différence dans la réduction de l'HbA1c de -0,72% entre la linagliptine et le placebo ; cette amélioration de l'HbA1c avec la linagliptine en cas d'insuffisance rénale sévère est comparable à celle observée chez les patients avec une fonction rénale normale. De plus une

plus large proportion de patients sous linagliptine par rapport au placebo a pu atteindre l'objectif d'une HbA1c < 7% (18% vs 10%) et ceci sans augmentation du risque d'hypoglycémie ni de prise de poids et il semblerait que la linagliptine aurait un léger effet favorable dans le ralentissement du déclin de la fonction rénale (estimée par le débit de filtration glomérulaire) mais ce dernier point mérite de plus amples investigations pour avoir un niveau de preuve suffisant [128].

Ainsi d'après les données issues des essais cliniques, il semble que les inhibiteurs de la DPP-IV puissent permettre une optimisation du traitement de l'hyperglycémie chronique chez les patients DT2 insuffisants rénaux en entraînant un moindre risque d'hypoglycémie que les sulfamides hypoglycémiant à efficacité hypoglycémiant similaire et en optimisant le contrôle glycémique des patients DT2 insuffisants rénaux sous insulinothérapie avec un bon profil de tolérance du moins à court terme (suivi d'une durée de 52 semaines selon les études) ; si les gliptines sont donc utilisables en pratique clinique chez les diabétiques insuffisants rénaux moyennant une adaptation posologique suivant les molécules, les données sont relativement limitées en cas d'insuffisance rénale terminale et dans cette situation ces molécules sont à utiliser avec précaution.

De plus, il n'y a pas encore d'étude publiée confirmant l'efficacité et la sécurité des gliptines au long cours chez les patients DT2 à différents stades de l'insuffisance rénale chronique et notamment on manque de données sur leur impact sur la morbidité cardiovasculaire dans ce sous - groupe spécifique de patients DT2.

b) Cas des patients âgés de plus de 65ans

Les objectifs glycémiques et cliniques du traitement du diabète chez le sujet âgé tout comme chez le sujet plus jeune doit prendre en compte la présence de comorbidités, l'espérance de vie du patient, l'ancienneté du diabète mais il faut dans le cas du sujet âgé prendre en compte que le vieillissement métabolique entraîne un risque accru de survenue d'hypoglycémies lié au traitement de l'hyperglycémie et que les conséquences des hypoglycémies sont potentiellement plus délétères que chez le sujet jeune. Ainsi les objectifs glycémiques à atteindre chez les sujets âgés sont variables en fonction des paramètres évoqués ci-dessus et les cibles d'HbA1c sont donc variables : $\leq 7\%$; $\leq 8\%$ ou $< 9\%$ en fonction du profil physiopathologique du sujet âgé diabétique (recommandations HAS 2013).

Il est important pour le clinicien lors du choix d'un traitement pharmacologique antihyperglycémiant chez un sujet DT2 âgé de pouvoir disposer de thérapeutiques ayant une balance bénéfice risque acceptable dans cette population car il existe une prévalence plus importante de comorbidités cardiovasculaires ainsi qu'un risque plus élevé de complications cliniques liées au diabète. Les inhibiteurs de la DPP-IV appartenant à une classe médicamenteuse récente présentent au vu des données issues des essais cliniques, des propriétés qui peuvent être intéressantes pour traiter les sujets DT2 âgés : efficacité sur la réduction de la glycémie en monothérapie ou en association avec d'autres thérapeutiques hypoglycémiantes sans risque important d'hypoglycémie ni prise de poids ; de plus ils sont utilisables en cas d'insuffisance rénale chronique avec une adaptation de posologie pour la plupart d'entre eux. Ainsi il est important de vérifier les résultats des essais cliniques effectués chez les patients DT2 de plus de 65ans

L'analyse des données issues des essais cliniques de phase III des inhibiteurs de la DPP-IV a permis de montrer que l'amélioration du contrôle glycémique mesurée par la réduction du taux d'HbA1c après traitement par ces médicaments était similaire dans la population des patients diabétiques âgés de plus de 65 ans à celle observée dans le sous-groupe des patients diabétiques plus jeunes : d'après une compilation de données issues des études cliniques effectuées avec la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine, les inhibiteurs de la DPP-IV permettent chez les sujets de plus de 65 ans une réduction moyenne de l'HbA1c de -0,7 à -1,2% (la réduction est plus élevée quand l'HbA1c avant traitement est >8%) et ceci que la gliptine soit utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques (metformine, sulfamides) y compris l'insuline ; de plus cette amélioration du contrôle glycémique chez le patient âgé ne s'est pas accompagné d'une augmentation du risque d'hypoglycémie ni de prise de poids par rapport aux patients plus jeunes [129].

Des résultats similaires ont été rapportés avec la vildagliptine utilisée en monothérapie ou en bithérapie avec la metformine chez les patients diabétiques de plus de 75 ans (réduction de l'HbA1c de -0,9% en monothérapie et de -1,1% en bithérapie avec la metformine pour une HbA1c initiale de 8 à 8,5% ce qui est comparable aux résultats chez les patients plus jeunes [130].

Dans une étude prospective, la linagliptine s'est également avérée plus efficace que le placebo pour améliorer le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de plus de 70 ans non suffisamment contrôlés par d'autres antidiabétiques y compris de l'insulinothérapie avec une efficacité et un profil de sécurité comparables à ceux observés pour les autres gliptines et comparables à ceux observés pour des patients diabétiques plus jeunes. Il faut souligner que cette étude réalisée avec la linagliptine a permis une évaluation de son efficacité chez des patients diabétiques âgés ayant des comorbidités importantes, un diabète non récent (en moyenne depuis plus de 10 ans), une altération de la fonction rénale à divers degrés (sauf terminal), une poly médication fréquente ce qui permet de situer l'efficacité de la linagliptine dans un contexte clinique proche de la situation réelle dans laquelle se trouvent le plus fréquemment les patients DT2 âgés [131].

3-3 Indications thérapeutiques validées par les AMM (autorisation de mise sur le marché)

molécule	monothérapie	bithérapie	trithérapie
Sitagliptine	Oui	-Metformine ; - SU -insuline	-Metformine+SU - Metformine+insuline
Vildagliptine	oui	Metformine ou SU ou insuline	Metformine+SU Metformine+ insuline
Saxagliptine	oui	Metformine ou SU ou insuline	Metformine+ insuline Metformine+SU
Linagliptine	oui	Metformine ou insuline	Metformine+SU Metformine+ insuline

Tableau 26 : Indications thérapeutiques des gliptines conférées par leur AMM d'après la HAS). (SU= sulfamides hypoglycémiant).

Toutes les gliptines sont autorisées pour améliorer le contrôle glycémique des patients DT2, les indications de l'AMM définissant les modalités précises de leur prescription sont récapitulées dans le tableau suivant.

- Indication en monothérapie : toutes les gliptines sont indiquées en monothérapie chez des patients insuffisamment contrôlés par le régime et l'activité physique seule et pour lesquels la metformine est mal tolérée ou contre indiquée
- Indication en bithérapie orale: les gliptines sont toutes indiquées en bithérapie orale avec la metformine ou alors pour la plupart d'entre elles avec un sulfamide hypoglycémiant (sauf la linagliptine), lorsque la monothérapie à dose maximale tolérée par sulfamide ou metformine est insuffisante pour un contrôle adéquat de la glycémie.
- Indication en trithérapie orale : la plupart des gliptines sont indiquées en trithérapie orale en cas de contrôle glycémique insuffisant par une bithérapie orale de metformine + sulfamide hypoglycémiant à doses maximales tolérées.
- Association avec une insulinothérapie (avec ou sans metformine) : les gliptines sont indiquées lorsque une dose stable d'insuline ne permet pas un contrôle glycémique adéquat

Tous les inhibiteurs de la DPP-IV ont obtenu leur AMM par procédure centralisée (c'est-à-dire obtenue d'emblée dans l'ensemble des états de l'union européenne) ; ils sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses.

3-4 Evaluation par la commission de transparence de la HAS et taux de remboursement

Les indications des gliptines donnant lieu à un remboursement par l'assurance maladie font suite à une évaluation par la commission de transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé), qui évalue la notion de SMR (service médical rendu)

ainsi que la notion d'ASMR (amélioration du service médical rendu) pour chaque inhibiteur de la dpp4 et en fonction de l'indication retenue par l'AMM.

Le SMR d'un médicament correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

DCI	Indications	SMR	ASMR
Sitagliptine 100mg	a) monothérapie b) bithérapie orale+MET c) bithérapie orale +SU d) trithérapie orale e) Thérapie + INS f) Thérapie+ INS + MET	a) insuffisant b) important c) faible d) important e) insuffisant f) important	a) non attribué b) mineure : IV c) ASMR V d) ASMR V e) : non attribué f) ASMR V
Sitagliptine 50mg	a) monothérapie b) bithérapie+INS c) bithérapie+SU d) bithérapie+ MET e) thérapie avec MET+ INS	a) faible b) modéré c) modéré d) insuffisant e) modéré	a) ASMR V b) ASMR V c) ASMR V d) non attribué e) ASMR V
Vildagliptine	a) Monothérapie b) Bithérapie, trithérapie orale c) Thérapie + INS d) Thérapie+ INS+MET	a) Insuffisant b) important c) insuffisant d) modéré	a) non attribué b) ASMR V c) non attribué d) ASMR V
Saxagliptine	a) Monothérapie ¹ b) bithérapie, trithérapie orale c) Thérapie + INS d) Thérapie + INS+ MET	- b) important c) Insuffisant d) faible et provisoire	- b) ASMR V c) non attribué d) ASMR V
Linagliptine	a) Monothérapie b) Bithérapie, trithérapie orale c) Thérapie+INS d) Thérapie+ INS + MET	a) insuffisant b) important c) insuffisant d) important	a) non attribué b) ASMR V c) non attribué d) ASMR V

Tableau 27 : SMR, ASMR retenus par la HAS pour les gliptines (d'après les évaluations de la commission de transparence de la HAS actualisées en octobre 2014)

MET= metformine ; SU=sulfamide ; INS= insuline

Le niveau IV correspond à une ASMR mineure dans la prise en charge du DT2 ;le niveau V correspond à une absence d'ASMR dans la prise en charge du DT2.

¹La commission de transparence n'a pas encore évalué la saxagliptine en monothérapie car son AMM monothérapie a été obtenue postérieurement aux AMM en bi et en trithérapie pour cette gliptine. Les associations fixes gliptines + metformine ont toutes un SMR important et une ASMR de niveau V. En France, il faut bien remarquer que les indications thérapeutiques conférées par les AMM ne sont pas superposables à celles donnant droit à une prise en charge par l'assurance maladie. Le tableau suivant permet de comparer les indications thérapeutiques des AMM des gliptines et celles donnant lieu à un remboursement par la sécurité sociale en France en début 2015.

Molécules (DCI)	Dosage	Indications conformes à l'AMM	Indications donnant droit au remboursement par l'AM (taux en %)
Sitagliptine (Xelevia°) (Januvia°)	100mg	Monothérapie orale Bithérapie orale Trithérapie orale Thérapie (INS+ /- associé à la MET)	Bithérapie orale 65% Trithérapie orale 65% Thérapie avec MET+INS 65%
Sitagliptine (Xelevia°) (Januvia°)	50mg	Monothérapie orale Bithérapie orale Trithérapie orale Thérapie (INS+ /- associé à la MET)	Monothérapie orale 30% Bithérapie (avec SU ou INS) 30%
Vildagliptine (Galvus°)	50mg	Monothérapie orale Bithérapie orale Trithérapie orale Thérapie INS+ /- associé à la MET	Bithérapie orale (65%) Trithérapie orale (65%) Thérapie INS+INS (65%)
Saxagliptine (Onglyza°)	5mg	monothérapie orale Bithérapie orale Trithérapie orale Thérapie INS +/- associé à la MET)	Bithérapie orale 65% Thérapie avec INS+MET 65%
Linagliptine (Trajenta°)	5mg	Monothérapie orale Bithérapie avec MET Trithérapie orale Thérapie INS+/- associé à la MET	Avis favorable rendu pour un taux de 65% en cas de bi ou trithérapie orale ou thérapie avec INS+MET

Tableau 28 : Indications thérapeutiques remboursables des gliptines en France en date d'avril 2015 (source des données : Vidal online consulté le 20/04/15 et avis commission de transparence de la HAS) ; AM= assurance maladie ;

La bithérapie orale= gliptine + MET ou gliptine+ SU ; la trithérapie orale = gliptine+MET+SU

Il faut souligner que le traitement par inhibiteur de la DPP-IV utilisé en monothérapie quelle que soit la molécule, ne donne lieu à aucune prise en charge par l'assurance maladie en France sauf pour sitagliptine uniquement pour le dosage de 50mg (dosage requis au stade de l'insuffisance rénale modérée).

Rappelons aussi que la Linagliptine n'est toujours pas commercialisée en France à ce jour et que les taux de remboursement mentionnés la concernant ne sont que des propositions pour un agrément aux collectivités des spécialités médicamenteuses à venir sur le marché français.

L'Alogliptine (Vipidia°) a une AMM européenne accordée en septembre 2013 qui prévoit son utilisation en association avec d'autres antidiabétiques (metformine, sulfamides) y compris l'Insuline mais elle n'est pas commercialisée en France.

L'intérêt des inhibiteurs de la DPP-IV en monothérapie a été évalué comme insuffisant par la commission de transparence de la HAS en France, c'est pourquoi elles ne sont pas remboursables dans cette indication sauf pour la sitagliptine dosée à 50mg dosage requis chez les patients DT2 en cas d'insuffisance rénale modérée et pour laquelle un avis favorable pour le remboursement en monothérapie a été accordé par la commission de transparence de la HAS.

L'indication thérapeutique la plus importante des gliptines est celle de l'utilisation en bithérapie orale avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants ; d'ailleurs elles sont toutes remboursées dans une utilisation de bithérapie orale. Concernant la trithérapie orale (avec la metformine et un sulfamide), seules la sitagliptine et la vildagliptine possèdent une AMM remboursable dans cette indication ; La linagliptine a une AMM pour une trithérapie orale mais n'est pas commercialisée en France début 2015.

En association à l'insuline, la sitagliptine et la saxagliptine et depuis début 2015 la vildagliptine ont une AMM ouvrant droit au remboursement à condition que soit associé au traitement de la metformine.

3-5 Paramètres pharmacocinétiques

Les gliptines sont rapidement absorbées après administration orale et la prise concomitante d'aliments ne modifient pas leur biodisponibilité ce qui a pour conséquence une administration possible indifféremment au cours ou en dehors des repas

Les gliptines possèdent néanmoins des caractéristiques pharmacocinétiques différentes [132]. Leur pic de concentration plasmatique est obtenu entre 1 et 4 heures après l'ingestion.

- **Paramètres de la sitagliptine** : elle est bien absorbée avec une biodisponibilité orale de 87 %. Elle est faiblement liée aux protéines et est éliminée pour 70 à 80 % de la dose sous forme inchangée par voie rénale. Une faible partie de la dose est métabolisée via les CYP 3A4 et 2C8. Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 8 et 14 heures. Du fait de la faible métabolisation de la sitagliptine, le risque potentiel d'interactions médicamenteuses, avec les médicaments faisant intervenir les mêmes cytochromes, paraît réduit en l'absence d'insuffisance rénale. Il n'a pas été observé d'interactions avec les autres classes d'antidiabétiques oraux.

La pharmacocinétique de la sitagliptine n'est pas influencée par l'âge ni par le poids.

- **Paramètres de la Vildagliptine** : L'absorption digestive de la vildagliptine est rapide et presque complète avec atteinte du pic de concentration 1 à 2 heures après la prise orale et une biodisponibilité absolue de 85 %. La liaison aux protéines est très faible (9 %). La vildagliptine est métabolisée pour environ 70 % de la dose par hydrolyse et son métabolite principal est inactif. Il n'y a pas d'intervention significative du CYP 450. L'élimination est urinaire pour 85 % de la dose et fécale pour 15 %. L'élimination sous forme inchangée représente 23 % de la dose. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3 heures ; La pharmacocinétique de la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge, le sexe ou l'indice de masse corporelle.
- **Paramètres de la Saxagliptine** : La saxagliptine est rapidement et presque totalement absorbée après son administration orale. Sa liaison aux protéines est faible. Elle est métabolisée par les CYP 3A4 et 3A5 donnant un métabolite principal doté d'une activité sur la DPP-IV deux fois moindre que celle de la saxagliptine. Sa demi-vie d'élimination terminale chez l'homme est d'environ 2,5 heures. L'âge, le sexe et l'existence d'une insuffisance hépatique ne semblent affecter que modérément la pharmacocinétique de la saxagliptine.
- **Paramètres de la Linagliptine** : rapidement absorbée, sa biodisponibilité est de l'ordre de 30% ; La liaison aux protéines plasmatiques est dépendante de la concentration et peut varier de 75 à 99% et ce en fonction des concentrations de la linagliptine dans le plasma, témoignant de la saturation de la liaison à la DPP-IV avec des concentrations croissantes de linagliptine : à des concentrations élevées, la saturation de l'enzyme DPP-IV est totale et 70 à 80 % de la linagliptine est liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-IV, avec une fraction libre plasmatique de 30 à 20 % ; elle possède une demi- vie d'élimination très longue (> 100 heures) ce qui est principalement dû à une liaison étroite et saturable à la DPP-IV. Le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine et son métabolite principal est pharmacologiquement inactif ; elle est principalement excrétée par voie biliaire et éliminée dans les fèces (80%).L'élimination urinaire est faible, de l'ordre de 5%. [133].

	Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine	Linagliptine
Dose thérapeutique	100 mg	2 x 50 mg	5 mg	5 mg
Demi-vie	12,4 h	2-3 h	2,5 h	> 24 h
Liaison protéique	38 %	9,3 %	Très faible	Élevée
CYP 3A4	Faible	0	+	0
Métabolites	6 inactifs	1 inactif	1 actif	1 inactif
Excrétion rénale	87 %	85 %	75 %	< 6 %
Excrétion rénale sous forme inchangée	79 %	23 %	24 %	5 %
Clairance rénale (ml/min)	388	216	230	1 500

Tableau 29 : caractéristiques pharmacocinétiques des gliptines (d'après **Les inhibiteurs de DPP-4 : points communs et différences** Publié le 1 Déc 2010 H. DUEZ, B. STAELS, Université Lille-Nord de France, Inserm, U1011 ; Institut Pasteur de Lille. Revue Diabétologie Pratique.
CYP 3A4 : cytochrome impliqué dans les processus de métabolisation hépatique

3-6 Interactions médicamenteuses (d'après les données des monographies du Vidal2014)

In vitro la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine n'exercent pas d'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique, de plus pour la majorité d'entre eux la liaison aux protéines plasmatique est faible. Ceci permet d'expliquer que le risque d'interactions cliniquement significatives in vivo est faible avec l'ensemble des gliptines [134].

L'intensité de leur métabolisme varie d'une molécule l'autre.

- Ainsi la sitagliptine est peu métabolisée par le cytochrome 3A4 et le métabolisme joue un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine chez un sujet dont la fonction rénale est normale ; en revanche le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine en cas d'insuffisance rénale car il est possible que de puissants inhibiteurs du 3A4 (kétoconazole, clarithromycine...) puissent modifier la cinétique de la sitagliptine dans ce cas. Mais actuellement aucune étude clinique n'est venue confirmer cette possibilité. De la même façon la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P (protéine transmembranaire de transport de différents substrats) laquelle peut être impliquée dans l'élimination rénale de la sitagliptine ; pourtant la ciclosporine inhibiteur puissant de la glycoprotéine P ne modifie pas de façon significative la clairance rénale

de la sitagliptine et d'autres interactions cliniquement significatives ne sont pas attendues avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

- La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du cytochrome P450 et il est donc peu probable que sa clairance métabolique soit affectée par une co-administration de médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450.
- La linagliptine est un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P in vitro avec pour conséquence une inhibition du transport de la digoxine mais sans conséquences cliniques in vivo ; de même, elle est un faible inhibiteur de l'iso enzyme CYP 3A4 (elle n'inhibe pas les autres iso enzymes CYP) et elle n'est pas un inducteur des iso enzymes CYP. Au vu des propriétés pharmacocinétiques de la linagliptine et des études d'interactions in vivo, celle-ci semble peu impliquée dans la survenue d'interactions médicamenteuses et notamment avec d'autres hypoglycémifiants (metformine, sulfamides).
- La saxagliptine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 ; au cours des études in vitro ni la saxagliptine ni son principal métabolite ne se sont révélés inducteurs ou inhibiteurs des iso enzymes du CYP450. En revanche des inhibiteurs du CYP450 3A4 (diltiazem, kétoconazole) ou des inducteurs (rifampicine, dexaméthasone, phénobarbital) peuvent influencer sur les paramètres pharmacocinétiques de la saxagliptine et de son principal métabolite actif et ainsi augmenter ou diminuer l'effet hypoglycémifiant de la saxagliptine ; mais là encore nous manquons de données sur les répercussions cliniques de ces interactions d'ordre pharmacocinétique.

Aujourd'hui l'interaction médicamenteuse la mieux documentée sur le plan clinique est celle concernant l'association de l'ensemble des médicaments de la classe des gliptines et de celle des antihypertenseurs de la classe des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion). en effet, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, la DPP-4 est une protéase multifonctionnelle qui a comme effet de dégrader la bradykinine et la substance P lesquelles sont des médiateurs pro inflammatoires impliqués dans la survenue d'angio-œdème qui est une affection qui se traduit par une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire consécutives à une libération de médiateurs inflammatoires. La bradykinine et la substance P sont également dégradées et inactivées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ainsi lorsque deux voies d'inactivation de ces peptides sont simultanément bloquées par une double inactivation médicamenteuse lors de l'association IEC+ inhibiteur DPP-IV, on peut craindre un risque accru de développer un angio-œdème chez les patients diabétiques de type 2 ainsi traités ; cette crainte s'est confirmée au vu de l'analyse des données issues d'une part des essais cliniques et d'autre part en phase de post commercialisation (pharmacovigilance) des gliptines et notamment avec la vildagliptine : Brown NJ et coll ont ainsi démontré qu'il n'est pas apparu d'association entre l'emploi de la vildagliptine et l'angio-œdème chez les malades

ne prenant pas d'IEC, par contre la prise concomitante de cette gliptine et d'un IEC a considérablement augmenté le risque de développer un angio-œdème.

Traitement	Nombre de cas/ nombre de malades	Odds ratio (IC 95%) Gliptine+ vs Gliptine-	P
ECA+ • Gliptine- • Gliptine+	1/1819 14/2754	9,29 (1,22-70,70)	< 0,05
ECA- • Gliptine- • Gliptine+	7/3549 5/5799	0,44 (0,14-1,38)	> 0,05
Ant AII+ • Gliptine- • Gliptine+	2/886 3/1336	0,99 (0,17-5,97)	> 0,05
Ant AII- - Gliptine- - Gliptine+	6/4482 16/7217	1,66 (0,65-4,24)	> 0,05
* Durant la prise de vildagliptine (Gliptine+) ou d'un autre antidiabétique oral ou d'un placebo (Gliptine-). En association ou non avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA+ ou ECA-) ou d'un antagoniste de l'angiotensine II (Ant AII+ ou Ant AII-).			

Tableau 30 : Risque de survenue d'un angio -œdème d'après le méta analyse de Brown NJ et coll lors de l'administration de la vildagliptine versus comparateur en association ou non à un traitement par IEC (ECA) ou par ARA (Ant AII). (Tableau issu de l'article Angio-œdème sous inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la dipeptidyl-peptidase-4 Rev Med Suisse 2010;6:28-31).

Il faut relever aussi que le blocage du système rénine-angiotensine par un antagoniste de l'angiotensine II n'a pas augmenté le risque de développer un angio-œdème pendant l'inhibition de la DPP-4.

Les IEC étant très largement utilisés pour traiter des patients diabétiques hypertendus car en plus de leur effet protecteur cardiovasculaire, ils ont un effet protecteur sur la fonction rénale ;la probabilité de se trouver en pratique clinique devant une association IEC+ gliptine chez un sujet DT2 est importante.

Début 2014 le Thésaurus, référentiel des interactions médicamenteuses de l'ANSM a introduit le niveau d'interaction médicamenteuse à prendre en compte lors de l'association des gliptines avec des IEC en raison de la majoration du risque d'apparition d'un angio-œdème avec cette association médicamenteuse.

Ainsi, au vu des connaissances dont nous disposons actuellement, le potentiel d'interactions médicamenteuses des gliptines est relativement faible ce qui constitue un avantage non négligeable étant donné que les patients DT2 sont souvent poly médicamenteux. Cependant comme leur commercialisation est récente, les données cliniques concernant les interactions médicamenteuses sont encore peu nombreuses et les données issues de la pharmacovigilance sont

précieuses pour enrichir nos connaissances et conforter un profil d'interactions médicamenteuses à priori favorable de cette classe thérapeutique.

3-7 Effets indésirables

Plusieurs effets indésirables de fréquence variable ont été observés avec les gliptines au cours des essais cliniques mais aussi après leur commercialisation. Ils sont présentés dans le tableau 31.

Les arrêts de traitement en raison de la survenue d'effets indésirables observés avec les inhibiteurs de la DPP-IV lors des essais cliniques ne semblent pas significativement augmentés en comparaison des autres traitements ADO : dans 9 essais cliniques concernant la sitagliptine seule ou associée à d'autres ADO, le taux d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables a été de 0,8% dans les groupes traités par la gliptine versus 1,5% pour les groupes traités par d'autres ADO (monographie Januvia Vidal 2014).

Concernant leur toxicité liée à un surdosage, on peut dire que les gliptines ont une marge thérapeutique relativement large. Ainsi, au cours d'essais cliniques chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800mg par jour de sitagliptine (soit 8 fois la posologie journalière recommandée) ont été généralement bien tolérées, le seul effet rapporté a été un allongement minime de l'intervalle QTc jugé cliniquement non pertinent ; la vildagliptine administrée chez des sujets sains à des doses journalières de 400mg par jour (4 fois la posologie journalière recommandée) a provoqué chez quelques patients des myalgies, paresthésies, oedèmes et fièvre, mais tous ces symptômes se sont résolus après arrêt de la vildagliptine. La saxagliptine et la linagliptine semblent offrir la même sécurité sans effet cliniquement significatif pour des doses allant jusqu'à près de 100 fois la dose quotidienne recommandée.

D'après les résultats des essais cliniques, Le profil de tolérance des gliptines semble comparable à celui des autres ADO et concernant les effets secondaires à court terme ce profil de tolérance est bon ; ce dernier peut être apprécié à différents niveaux de toxicité. Les principaux effets secondaires des gliptines ainsi que leur fréquence sont résumés dans le tableau 31.

- Toxicité digestive : la tolérance digestive des gliptines (troubles digestifs tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales) est relativement bonne et semble être identique à celle des autres ADO et elle est même meilleure que celle de la metformine.

		GLIPTINES			
		Sitagliptine	Vildagliptine (posologie de 100mg/j)	Saxagliptine	Linagliptine
EFFETSD'INDICES	Très fréquents (≥1/10)	—	—	—	—
	Fréquents (≥1/100 et < 1/10)	Infection respiratoires (voies aériennes supérieures), rhinopharyngite Hypoglycémie ¹ , céphalées, arthrose, douleurs des extrémités	Sensations vertigineuses	-Infections des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhinopharyngite -infection urinaires -gastroentérites -nausées, vomissements -céphalées - rash cutané	—
	Peu fréquents ≥1/1000 et <1/100	Etourdissements constipation	Hypoglycémies Céphalées, œdèmes périphériques, constipation, arthralgies	Pancréatites Réactions d'hypersensibilité Dermatite, prurit urticaire	Rhinopharyngite Toux hypersensibilité
	Rares ≥1/10 000 et <1/1000	—	—	Réaction anaphylactique (dont choc) Angio-oedème	Angio-œdème urticaire
EFFET	Très rares <1/10 000	—	Infection voies respiratoires supérieures rhinopharyngites	—	—

E T S I N D E S I R A B L E S	Fréquence indéterminée ³ (rapportés le plus souvent en post commercialisation)	Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine	Linagliptine
		Réaction d'hypersensibilité	Hépatites, anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du traitement)	–	pancréatites
		Pancréatite aiguë ²	Pancréatites		
		Angio-œdème, urticaire, vascularite cutanée, lésion cutanées type syndrome de Stevens Johnson	Urticaire		
		Myalgies, arthralgies Insuffisance rénale aigue	Lésions cutanées bulleuses ou désquamantes		

Tableau 31 : Effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-IV (d'après les données du Vidal 2014)

¹ Dans la rubrique mise en garde et précaution d'emploi, le Vidal précise que l'incidence des hypoglycémies avec la sitagliptine + /- la metformine est similaire à celle d'un placebo. L'incidence des hypoglycémies est en revanche augmentée versus placebo lorsque la sitagliptine est associée à un sulfamide ou à l'insuline

²une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine mais de très rares cas de pancréatites nécrosantes et/ou hémorragiques et /ou de décès ont été observés

³ Les événements rapportés avec une fréquence indéterminée sont issus des bases de données de pharmacovigilance c'est-à-dire après la mise sur le marché effective des médicaments

Le plus préoccupant concernant la tolérance digestive des gliptines est leur toxicité potentielle sur le pancréas : en effets des cas de pancréatites aiguës et de néoplasie ont été rapportés au niveau des réseaux de pharmacovigilance avec ces médicaments ; ainsi le comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM a permis de confirmer au niveau national le risque notable de pancréatites aiguës avec les gliptines [135]:

Avec la sitagliptine : entre avril 2008 et avril 2013 sur 474 effets indésirables graves déclarés, 74 concernent des affections pancréatiques et 68 des néoplasies en particulier pancréatiques.

Avec la vildagliptine : entre avril 2011 et mars 2013 sur 237 effets indésirables graves, 31 ont concerné des pancréatites

Avec la saxagliptine : entre novembre 2011 et mars 2013 sur 55 effets indésirables graves rapportés, 14 sont des pancréatites. Les professionnels de santé ont été informés entre autres de la confirmation de ce risque pancréatique pour la saxagliptine en mars 2012 par un communiqué de l'ANSM (Communiqué de l'ANSM Onglyza (saxagliptine) - Risque de réaction d'hypersensibilité grave et de pancréatite aiguë - Lettre aux professionnels de santé 20/03/2012).

Ainsi, le risque de pancréatite aiguë sous traitement par inhibiteur de la DPP-IV méconnu initialement, a été par la suite rapporté en phase de post- commercialisation grâce aux données rapportées en pharmacovigilance. Ce risque de pancréatite concernant les gliptines a été et demeure toujours particulièrement surveillé ces dernières années même si nous le verrons dans la troisième partie de ce mémoire concernant leur profil de sécurité à long terme, les données cliniques issues d'études récentes sont plutôt rassurantes concernant ce risque de pancréatite qui n'est pas au vu des données actuelles majoré sous gliptine.

- Toxicité infectieuse : un risque accru d'infections semble associé à la prise de gliptines. En effet dans certaines études (Amori et coll en 2007) une majoration du risque d'infections sous gliptine avec un RR (risque relatif) de 1,2 pour les rhinopharyngites (IC95% 1 -1,4 le risque étant plus manifeste pour la sitagliptine) et un RR de 1,5 (IC95% 1-1,4) pour les infections urinaires ; cependant la méta-analyse de Karagiannis en 2012 conclut à une absence de différence entre gliptines et comparateurs actifs dans la survenue de ce type d'infections. Il est pour le moment difficile de déterminer le degré d'implication des gliptines dans la survenue de ces infections, le diabète étant lui-même un facteur de risque infectieux mais pour autant il convient d'être attentifs aux signaux d'alarme des données de pharmacovigilance concernant les effets néfastes des gliptines sur la fonction immunitaire et ce d'autant plus que en 2012 la FDA a recensé 5 cas de tuberculose pulmonaire et 5 cas de pleurésie tuberculeuse imputables à la saxagliptine.

- Toxicité cutanée : des affections de la peau et des tissus ont été observées sous traitement par les gliptines ; ce sont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio- œdème, urticaire, lésions cutanées exfoliatrices y compris syndrome de Stevens-Johnson) qui peuvent se produire généralement dans les 3 premiers mois après initiation de traitement par une gliptine mais également après la première dose ; on peut noter la signalisation en pharmacovigilance de plusieurs cas d'éruption cutanée bulleuse (pemphigoïde bulleuse) notamment avec la vildagliptine et la saxagliptine.

Lors des essais cliniques, de rares cas d'angio-œdèmes ont été rapportés avec la vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles ; une proportion plus importante d'angio-oedème est observée en cas d'association avec un IEC et il s'agit là d'un effet de classe concernant l'ensemble des gliptines. La majorité des événements a été de faible intensité et résolue ; néanmoins les effets indésirables cutanés font partie des effets délétères notifiés de façon notable au niveau des bases de données de pharmacovigilance.

- Effets des gliptines sur le poids : Au cours des essais cliniques en monothérapie contre placebo, les gliptines n'ont pas eu d'effets significatifs sur le poids : en moyenne +0,8kg (IC95% 0,2 ; 1,3) versus placebo ; lors des essais de non infériorité les gliptines ont un profil pondéral favorable par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes en provoquant une légère perte pondérale alors que les sulfamides eux ont plutôt tendance à provoquer une prise poids (méta analyse de Karagiannis2012 différence de poids de -1,92kilos IC95% : - 2,34 ; -1,49). En revanche lors des essais en comparaison avec la metformine, les gliptines ont un effet neutre sur le poids alors que la metformine a plutôt tendance à entraîner une perte pondérale. Globalement les gliptines ont un effet neutre sur le poids [136].

Gliptines et risque d'hypoglycémie : de par leur mécanisme d'action «glucose dépendant», on peut s'attendre à un faible risque d'hypoglycémie avec les gliptines : lors des essais cliniques l'incidence des hypoglycémies sous gliptines est faible et comparable à celle du placebo. Avec la Vildagliptine quelques cas d'hypoglycémies mineures ont été rapportés dans les essais contre placebo, ainsi qu'une incidence légèrement plus élevée versus Metformine (0,6% vs 0,4% sans signification statistique)

Dans la plupart des études elles n'ont pas induit d'hypoglycémies sévères ; en bithérapie avec la metformine, il n'y a pas de risque additionnel d'hypoglycémie ; de plus, La bithérapie metformine+ gliptine provoque moins d'hypoglycémie que la bithérapie metformine + sulfamide (Karagiannis 2012 [99]).

Par contre, l'hypoglycémie est rapportée comme étant un effet indésirable très fréquent lors de l'utilisation de l'inhibiteur de la DPP-IV en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (décrit pour la sitagliptine et la

linagliptine). De même lorsque une gliptine est ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, l'incidence des hypoglycémies est augmentée par rapport au placebo (cf. Résumé des caractéristiques du produit des différents inhibiteurs de la DPP-IV).

Les Autorités de santé (ANSM et HAS pour la France) recommandent actuellement de particulièrement prendre en compte le risque de réaction grave d'hypersensibilité cutanée et de pancréatites dont la fréquence reste aujourd'hui incomplètement déterminée au vu des données actuelles (méta analyses rétrospectives, données de suivi post-commercialisation). Ces risques justifient la mise en place de précautions d'emploi et de contre-indications lors de l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-IV.

- Toxicité cardio-vasculaire : les pathologies cardio-vasculaires étant la première cause de mortalité chez les patients DT2, il est important de connaître le profil de sécurité cardio-vasculaire des gliptines. L'ensemble des revues et méta-analyses regroupant les essais cliniques contrôlés de phase 2/3 conduits avec des i-DPP4 *versus* placebo et/ou comparateurs actifs (soit environ 20 000 patients DT2) n'indiquent pas de risque cardiovasculaire accru, voire un effet favorable. Néanmoins, il faut souligner qu'il s'agit d'essais de courte durée (généralement 24/26 semaines), chez des sujets DT2 sélectionnés et à faible niveau de risque cardiovasculaire.

Ainsi la méta –analyse de Patil HR publiée dans l'*American Journal of Cardiology* en 2012, a porté sur les données de sécurité cardiovasculaire des gliptines utilisées en thérapeutique (sauf la linagliptine) à partir de différents essais cliniques (d'une durée allant de 24 à 116 semaines); elle a permis de récolter des données sur les effets indésirables cardiovasculaires (ECV) survenus pour des patients DT2 sous traitement par gliptine : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, angor aigu, AVC , insuffisance cardiaque , arythmies comparativement aux patients DT2 traités par placebo et /ou d'autres traitements ADO ;cette méta-analyse a calculé le risque relatif (RR) iDDP-4 *versus* comparateurs (placebo et/ou autres ADO) de tout ECV (critère de jugement principal) et de chaque type d'ECV (critères de jugement secondaires) [137].

Les principaux résultats ont montré que :

-L'utilisation d'une gliptine est associée à une réduction de 52% du risque d'ECV de tout type (RR 0,48 [IC 95% 0,31-0,75] ; $p < 0,01$) *versus* comparateurs

-Les analyses en sous-groupes selon la gliptine montrent une réduction *versus* comparateurs pour trois d'entre eux, déjà commercialisés : sitagliptine (RR 0,37 [IC 95% 0,21-0,68] ; $p = 0,001$), vildagliptine (RR 0,50 [IC 95% 0,13-1,92] ; $p = 0,31$, NS), saxagliptine (RR 0,64 [IC 95% 0,23-1,76] ; $p = 0,39$, NS) ; on peut remarquer que la réduction du risque d'ECV n'est obtenu de façon significative que pour la sitagliptine.

- Les analyses en sous-groupes gliptines regroupés *versus* chaque type de comparateur montrent l'absence de différence *versus* placebo (RR 1,05 [IC 95% 0,39-2,82] ; $p = 0,92$, NS), mais une réduction significative du risque d'ECV de tout type, de 58% *versus* metformine (RR 0,42 [IC 95% 0,20-0,87] ; $p = 0,02$) et

de 67% *versus* les autres ADO regroupés (dont les sulfamides hypoglycémiants) RR 0,33 [IC 95% 0,16-0,67] ; p = 0,002).

- les analyses prenant en compte la durée de l'essai retrouvent un risque d'ECV de tout type significativement réduit de 63% sous iDPP-4 *versus* comparateurs (RR 0,37 [IC 95% 0,21-0,63] ; p = 0,0003) pour les essais $\geq$ 52 semaines, effet non observé pour les essais < 52 semaines (RR 0,78 [IC 95% 0,38-1,60] ; p = 0,50, NS).

Pour ce qui concerne la linagliptine, approuvée en mai/juin 2011 en Europe et aux États-Unis mais non commercialisée en France fin 2014, la méta-analyse regroupant les huit essais de phases III, est également rassurante, indiquant que les patients DT2 traités par la linagliptine ont un risque estimé de tout ECV (score composite regroupant les ECV graves, *major cardiovascular events* [MACE]) réduit de 66% en comparaison de ceux recevant les comparateurs avec un RR de 0,34 [IC 95% : 0,16-0,70], tout comme le risque estimé d'ECV pour les différents critères de jugement secondaires (RR de 0,34 à 0,55 selon les critères ; tous IC 95% < 1,0) [138].

On peut donc conclure que si aucun signal de risque potentiel accru d'effets indésirables cardiovasculaires n'a été mis en évidence avec les gliptines actuellement commercialisées La réponse définitive sur l'absence de risque cardiovasculaire (RCV) voire un bénéfice éventuel – chez les patients DT2 traités par gliptine, viendra des résultats des essais spécifiques à long terme, randomisés *versus* comparateurs visant à étudier l'innocuité cardiovasculaire des gliptines et dont certains sont encore actuellement en cours chez des patients DT2 avec atteinte coronaire et/ou maladie cardiovasculaire confirmées et/ou à haut RCV. C'est pourquoi, nous reviendrons plus en détails sur le profil de sécurité cardiovasculaire à long terme des gliptines dans la troisième partie de ce mémoire et plus particulièrement sur la publication des résultats de l'un de ces essais d'intervention menés avec les gliptines : étude SAVOR TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Out Comes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) menée avec la saxagliptine,

3-8 Contre- indications et Précautions d'emploi (source : monographies VIDAL 2014 et rapport comité de pharmacovigilance ANSM juin 2013)

Pour l'ensemble des gliptines, figure dans les monographies du VIDAL 2014 la contre- indication en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Concernant la saxagliptine (Onglyza[®]) une seconde contre –indication à son utilisation est mentionnée depuis mars 2012 : les antécédents de réaction d'hypersensibilité grave (réaction et choc anaphylactique, angio-œdème) avec tout

inhibiteur de la DPP-IV, ceci faisant suite à la notification de plusieurs cas graves de réactions d'hypersensibilité grave avec la saxagliptine.

Plusieurs mises en garde et précautions d'emploi sont mentionnées dans le Vidal 2014 :

- Les gliptines ne doivent pas être utilisées en cas de diabète de type I, ni en cas d'acidocétose. De plus leur usage est proscrit en cas de grossesse, d'allaitement ainsi que chez l'enfant et l'adolescent faute d'études.
- La fonction rénale doit être évaluée avant le traitement puis régulièrement afin d'adapter si besoin les posologies des gliptines (nous reviendront sur ce point au chapitre suivant : posologies en cas d'insuffisance rénale)
- L'incidence du risque d'hypoglycémie étant augmentée lors de l'association thérapeutique d'une gliptine avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide ou de l'insuline est à envisager pour limiter ce risque.
- Risque de pancréatites : l'utilisation des gliptines est associée à un risque de survenue de pancréatites aiguës et les patients doivent être informés du symptôme caractéristique : une douleur abdominale intense et persistante. Dans le cas d'une suspicion de pancréatite, le traitement par gliptine doit être arrêté et si la pancréatite aiguë est confirmée la gliptine ne doit pas être réintroduite ; de plus les gliptines doivent être utilisées avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pancréatites (source monographies des inhibiteurs de la DPP-IV Vidal 2014).
- Risque de réactions d'hypersensibilité : ces réactions parfois graves survenant de façon plus ou moins précoce après l'initiation du traitement et incluant anaphylaxie, angio-oedème et lésions cutanées exfoliatives décrites avec les gliptines, doivent conduire à l'arrêt immédiat du traitement. On peut souligner ici que concernant le risque d'angio-œdème avec les gliptines, le comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM s'est prononcé en juin 2013 pour une harmonisation des RCP des gliptines afin de mentionner le risque majoré d'angio-œdème en association avec un IEC ou un sartan et une contre-indication à l'utilisation d'une gliptine en cas d'antécédents d'angio-oedèmes avec un IEC ou un sartan.
- Avec la vildagliptine uniquement, de rares cas de dysfonctionnement hépatique (dont des hépatites) ont été observés sans séquelles cliniques et avec un retour à la normale du bilan hépatique après arrêt du traitement ; il est donc recommandé d'effectuer un bilan hépatique avant initiation du traitement puis régulièrement ensuite (tous les 3 mois la première année) sachant qu'un arrêt du traitement par la vildagliptine est nécessaire en cas de persistance du taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ;

3-9 Adaptations posologiques dans certaines situations cliniques

3-9-1 Posologies en cas d'insuffisance rénale (IR)

La sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine sont éliminées, à plus de 75%, par voie rénale. Au vu des études pharmacocinétiques réalisées chez des sujets avec des degrés variables d'IRC, montrant des augmentations croissantes de l'exposition à la gliptine en fonction de l'importance de la dégradation de la fonction rénale, des recommandations d'ajustements posologiques ont été proposées afin de permettre de maintenir une efficacité antihyperglycémiant avec un bon profil de tolérance. En cas d'insuffisance rénale légère, aucune adaptation posologique n'est nécessaire quelle que soit la molécule ; ensuite l'adaptation posologique est fonction du degré d'IR et de la molécule utilisée.

Seule la linagliptine ne nécessite aucune adaptation posologique quel que soit le degré d'IR au vu de son élimination rénale négligeable (<5%) ; une étude pharmacocinétique a montré le faible risque d'accumulation de la linagliptine chez les patients avec des degrés variables d'insuffisance chronique y compris au stade terminal. Il n'y a cependant pas encore d'étude publiée confirmant l'efficacité et la sécurité de la linagliptine au long cours chez les patients DT2 à différents stades d'IR [139].

La sitagliptine est commercialisée en France depuis peu sous forme de comprimés pelliculés non sécables dosés à 50mg (JANUVIA 50mg et XELEVIA 50mg) afin de pouvoir répondre à la nécessité d'adapter la posologie (les comprimés pelliculés à 100mg n'étant pas sécables); cependant les présentations correspondant à un dosage de 25mg (JANUVIA 25mg) autorisé en Europe n'est pas disponible en France. De plus, les comprimés de la spécialité ONGLYZA (5mg de saxagliptine) ne sont pas sécables et il n'existe pas de présentation de saxagliptine en monothérapie avec des comprimés dosés à 2,5 mg.

L'alogliptine nécessite une adaptation posologique au stade d'IR modérée (demi-dose soit 12,5 mg) et le quart de la dose journalière (6,25 mg) en cas d'IR sévère et terminale (source RCP du produit EMA).

Il faut également préciser que la prescription des associations fixes gliptine+metformine (tout comme la prescription des gliptines en association à d'autres ADO tels que les sulfamides hypoglycémiants) impose de respecter les restrictions d'utilisation de la metformine ou des autres ADO résultant de la présence d'une insuffisance rénale chronique ; ceci implique en pratique que les spécialités correspondant aux associations fixes gliptine+metformine, sont contre-indiquées en cas d'IR modérée à sévère (clairance à la créatinine $CL < 60 \text{ ml/min}$).

Le tableau qui suit récapitule les posologies indiquées en cas d'IR.

IRC	Légère	Modérée	Sévère	Terminale
Stades	1-2	3	4	5
CICr ml/min	≥ 50	≥ 30 - < 50	< 30	Dialyse (*)
Sitagliptine	100 mg/jour	50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour
Vildagliptine	2 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour
Saxagliptine	5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	Non indiquée
Linagliptine	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour

CICr: clairance de créatinine.
 (*) A utiliser avec précaution compte tenu du nombre limité de données disponibles dans ce sous-groupe spécifique.

Tableau 32 : Posologie des inhibiteurs DPP-IV en cas d'insuffisance rénale (d'après André J. Scheen Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale ; *Rev Med Suisse* 2012;8:1614-1620).

3-9-2 Posologies en cas d'insuffisance hépatique

Pour la sitagliptine et la saxagliptine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (IH) légère à modérée ; en revanche, elles ne sont pas recommandées en cas d'IH sévère (peu d'études cliniques, absences de données).

Pour la linagliptine, les données de pharmacocinétique suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire cependant aucune expérience clinique n'est disponible dans cette situation.

En revanche, la vildagliptine ne doit pas être utilisée en cas d'IH : la fonction hépatique doit être contrôlée avant l'instauration du traitement puis périodiquement par la suite.

En cas d'IH légère à modérée aucune adaptation posologie n'est nécessaire pour l'alogliptine, mais elle n'est pas indiquée en cas d'IH sévère.

TROISIÈME PARTIE

PLACE DES INHIBITEURS DE LA DPP4 DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DIABETE DE TYPE 2

I) Comparaison des inhibiteurs de la dpp4 avec les autres antidiabétiques

Afin de préciser la place des IDPP4 dans la stratégie du diabète de type 2, il est fondamental de les confronter aux autres thérapeutiques hypoglycémiantes du DT2 ; cette comparaison va porter sur l'efficacité sur le contrôle glycémique, mais elle doit s'attacher à mettre en évidence les particularités des IDPP4 sur des paramètres à prendre en compte lors du choix d'un traitement hypoglycémiant du DT2 : effet sur la prise de poids, risque d'hypoglycémie, interactions médicamenteuses, modalités de prise, durabilité d'effet, coût économique.

Cependant la comparaison qui aurait un intérêt fondamental pour la prise en charge du DT2, serait celle qui permettrait de définir un intérêt de telle ou telle classe thérapeutique hypoglycémiant dans la prévention des complications macro et micro vasculaires du DT2 ; hors en 2014, on ne peut que constater l'impossibilité d'effectuer une telle analyse au vu du peu de données dont on dispose concernant un bénéfice clinique avéré des médicaments hypoglycémians du DT2 : en effet, aucune classe thérapeutique n'a pu prouver de façon statistiquement significative un effet positif dans la réduction de la morbi-mortalité liée au DT2 à part la metformine (dans la réduction de la mortalité d'après l'étude UKPDS).

On ne peut par conséquent comparer les IDPP4 par rapport aux autres thérapeutiques hypoglycémiantes que sur leur efficacité à contrôler l'hyperglycémie et sur leurs particularités pharmacologiques leur permettant de s'intégrer dans la stratégie thérapeutique comme une option de plus susceptible de convenir plus particulièrement à certains profils de patients DT2. Cependant les résultats d'études prospectives d'une durée moyenne de 5ans ayant pour objectif d'essayer de prouver un éventuel bénéfice sur la morbi-mortalité liée au DT2 des IDPP4 sont attendus prochainement, et pourront peut-être apporter des éléments de réponses concernant les incertitudes sur le profil de sécurité à long terme de ces médicaments (cf. section III de cette troisième partie).

I-1 Analyse de l'efficacité hypoglycémiant des gliptines par rapport aux autres ATD

- En monothérapie

L'introduction d'un IPP4 semble permettre d'atteindre des baisses d'hémoglobine glyquée (HbA1c) généralement dans une fourchette comprise entre - 0,5 et - 1% , une réduction plus importante ($\geq 1\%$) pouvant s'observer chez des patients ayant un taux d'HbA1c initiaux avant traitement plus élevés (entre 8 et 9%). Par contre pour des taux initiaux $\leq 8\%$, la baisse de HbA1c ne dépasse pas 1%. [140].

Ces chiffres sont en accord avec ceux issus de la méta- analyse de 2007 menée par Amori et coll sur des milliers de patients : versus placebo, les gliptines ont permis une baisse de HbA1c de - 0,74% avec la même efficacité en monothérapie qu'en association à d'autres ADO (antidiabétiques oraux) ou de l'insuline.

Ainsi l'efficacité hypoglycémiant des gliptines est qualifiée de modeste par la HAS ;

La plupart des analyses permettant de comparer cette efficacité par rapport à celle de l'arsenal thérapeutique préexistant, concluent à l'absence de plus-value des gliptines sur les ADO plus anciens (metformine, sulfamides hypoglycémians).

Une méta-analyse publiée en 2011 par Esposito et coll, s'appuie sur des bases de données récoltées jusqu'en septembre 2010, elle regroupe 43 essais randomisés (ERC) portant sur la

sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine et l'alogliptine d'une durée de 12 à 52 semaines. Ces études évaluaient une gliptine chez un patient naïf d'ADO (10 études), sous ADO poursuivi (25 études) ou ADO arrêté pour l'étude (9 études). En tout 19101 patients DT2 ont été inclus : 10467 traités par une gliptine et 8634 traités par un ADO comparateur (sulfamide, metformine, glitazone) ou placebo ; leur âge moyen était compris entre 50 et 58 ans avec une HbA1c initiale entre 7,3% et 9,6%.

Pour évaluer l'efficacité du traitement ADO les auteurs ont choisi comme critère la proportion de patients atteignant une HbA1c < à 7% (valeur considérée comme objectif à atteindre pour limiter l'apparition des complications).

Les résultats montrent une efficacité nette des gliptines par rapport au placebo avec une baisse significative de l'HbA1c sous gliptine : 40% des patients atteignent une HbA1c < à 7% sans prise de poids ni hypoglycémie en monothérapie. En revanche, les gliptines n'ont pas été plus efficaces que les ADO comparateurs : la proportion de patients atteignant une HbA1c < à 7% ne diffère pas, la différence sur la modification du poids est fonction du comparateur et il n'y a pas de différence sur la survenue d'hypoglycémie.

Le tableau suivant récapitule les résultats :

gliptine	Dosage quotidien	Versus placebo		Versus comparateur	
		Nombre d'ERC	Odds Ratio OR	Nombre d'ERC	Odds Ratio OR
vildagliptine	100mg	7	3,29	7	0,82
sitagliptine	100mg	12	3,15	10	0,70
saxagliptine	5mg	5	2,81	3	0,95
alogliptine	12,5mg	8	3,8		
	25mg	8	3,76		

Tableau 33 : d'après Esposito et coll : Odds ratio des pourcentages de patients atteignant une HbA1c <7% avec comparaison gliptine versus placebo ou ADO comparateur.

ERC= essai randomisé contrôlé

Cette méta-analyse révèle une absence de plus-value des gliptines en terme d'efficacité sur les autres ADO ;

Certaines études sont davantage en défaveur des gliptines, montrant une supériorité de la metformine pour réduire l'HbA1c : dans la méta-analyse de Karagiannis et coll publiée en 2012, les IDPP4 ont induit une baisse plus faible de l'HbA1c que la metformine en monothérapie (différence moyenne de 0,20%).

La metformine et les sulfamides hypoglycémisants amènent une baisse de HbA1c plus importante (de l'ordre de -1 à -1,5%) et on possède plus de recul quant à leur sécurité d'emploi sur le long terme.

La metformine est présentée comme étant le médicament de premier choix pour traiter le diabète de type 2 car en plus de la supériorité sur les gliptines concernant l'efficacité hypoglycémisante, elle possède de nombreux avantages :

- Diminution du poids corporel par rapport aux sulfamides

- Moins d'hypoglycémies que les sulfamides
- Cout économique plus faible que celui des innovations thérapeutiques comme les gliptines

Par contre elle a l'inconvénient d'induire davantage de troubles gastro-intestinaux et notamment de diarrhées plus fréquentes qu'avec les autres ADO ;

En cas de contre-indications à son utilisation (intolérance ou insuffisance rénale) il existe d'autres alternatives que sont les sulfamides ou l'insuline.

- En bithérapie

Si les gliptines ne semblent pas avoir leur place en monothérapie, qu'en est-il en bithérapie ?

La méta- analyse de Karagiannis et coll. (2012) a révélé que l'association gliptine+ metformine était :

- Moins efficace que l'association agoniste du GLP1 + metformine (différence dans
- la réduction d'HbA1c de 0,49% globalement entre les 2 approches de type incrétine) [141]
- n'a pas d'avantage sur l'association sulfamide hypoglycémiant+ metformine

Quel traitement ajouter à la metformine lorsque l'équilibre glycémique obtenu n'est pas adéquat ?

En 2011, une étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'ajout de la sitagliptine versus l'ajout de glimepiride chez des patients insuffisamment équilibrés par une dose stable de metformine (≥ 1500 mg /j)

Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus au bout de 30 semaines [142].

	SITAGLIPTINE 100mg	GLIMEPIRIDE 1à 6mg/j
Réduction HbA1c	-0,47%	-0,54%
Pourcentage de patients atteignant une HbA1c < 7%	52%	60%
Hypoglycémies	7%	22%
Variation du poids	-0,8kg	+ 1,2kg

Tableau 34 : comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une gliptine par rapport à un sulfamide en bithérapie avec la metformine (d'après Arechavaleta et coll 2011).

En termes d'efficacité sur la glycémie, la différence entre les deux groupes n'est pas significative, témoignant du non infériorité de la sitagliptine sur le glimépiride ; de plus elle a entraîné moins d'hypoglycémies et une baisse de poids contre une prise de poids avec le sulfamide.

En bithérapie avec la metformine, les IDPP4 pourraient être une alternative intéressante aux sulfamides chez des patients pour lesquels les hypoglycémies pourraient avoir des conséquences délétères (sujets âgés) ou si la prise de poids est préjudiciable à leur équilibre métabolique.

Il faut remarquer que l'association gliptine +sulfamide hypoglycémiant n'est envisageable d'après les AMM que lorsque la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée alors que

l'association gliptine+ metformine peut être retenue même si le patient ne présente pas de contre-indication aux sulfamides.

- Concernant l'utilisation des gliptines avec l'insuline :

Les gliptines disponibles en France ont une AMM autorisant une telle association : la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine et l'AMM européenne de la linagliptine comporte une possible utilisation de celle-ci avec l'insuline. D'après les données issues des études cliniques, l'ajout de l'IDPP4 à l'insuline (+ /- avec une thérapie avec la metformine) permet une baisse supplémentaire modeste de l'HbA1c de l'ordre de 0,3 à 0,4% [143].

Pour la HAS, cette association gliptines et insuline ne peut être recommandée car on dispose de peu d'études et sur un effectif faible de patients permettant de valider le rapport efficacité / effets indésirables d'une telle association. Seules les bithérapies insuline+metformine ou insuline+sulfamide sont validées par la HAS et avant toute recommandation, il faudrait disposer d'une étude comparant la bithérapie gliptine+ insuline versus metformine ou sulfamide+insuline.

Cependant les spécialités médicamenteuses contenant la sitagliptine et la saxagliptine, et plus récemment la vildagliptine (début 2015), sont remboursables pour une trithérapie comprenant ces IDPP4 et l'insuline + la metformine pour des patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous insuline+ metformine ; pour la sitagliptine dosée à 50mg dosage requis dès l'IR modérée, le remboursement est accordé en bithérapie avec l'insuline (HAS septembre 2012).

Pourtant dans les dernières recommandations concernant la stratégie thérapeutique hypoglycémiante du diabète de type 2 émises conjointement par la HAS /ANSM au début de l'année 2013, il est indiqué d'arrêter le traitement par IPP4 lors de l'instauration d'une insulinothérapie après échec du traitement oral.

Ces recommandations ne pourront évoluer à l'avenir que si des études d'un niveau de preuve suffisant peuvent montrer qu'une thérapie par IPP4 associée à une insulinothérapie est capable de diminuer les besoins en insuline (diminution de la posologie) avec comme bénéfices à la clé une réduction significative de l'HbA1c, une réduction des hypoglycémies et une moindre prise de poids tout comme cela semble être le cas pour les analogues du GLP1 [144].

Si le choix d'un IDPP4 pour une bithérapie ne se situe pas en première ligne, qu'en est-il pour une trithérapie en cas d'échec metformine+ sulfamide ?

Lorsqu'une trithérapie s'avère nécessaire, plusieurs options s'offrent au clinicien :

- les IDPP4
- les agonistes GLP1
- inhibiteurs de l' α glucosidase
- insuline

Une méta-analyse publiée en 2011 Gross et coll en 2011 [145], a essayé de répondre à cette question sans toutefois y parvenir de façon concluante. Cette étude a regroupé 18 essais d'au moins 24 semaines et compare les effets de ces différentes classes thérapeutiques quand elles

sont ajoutées à la bithérapie metformine+sulfamide hypoglycémiant. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Classe thérapeutique	Différence en HbA1c versus placebo (moyenne)	Variations du poids en kg versus placebo (moyenne)
gliptines	-0,94	- 1,63
Agoniste GLP1	-1,01	-1,63
insuline	-1,08	2,84
Acarbose (inhibiteur α glucosidase)	-0,70	-0,96

Tableau 35 : variations de HbA1c et du poids obtenues avec les différentes classes thérapeutiques ajoutées à la bithérapie orale metformine+ Sulfamide en comparaison à l'ajout d'un placebo.

Les auteurs concluent à l'absence de différence entre les classes médicamenteuses en termes d'efficacité sur la glycémie.

C'est au niveau des effets indésirables que se situent les différences : les agonistes du GLP1 provoquent une perte pondérale alors que l'insuline fait prendre du poids. Les hypoglycémies sévères ont été retrouvées dans les groupes traités par insuline.

Au vu des données dont on dispose il apparaît que le choix d'un traitement additionnel à une bithérapie doit prendre en compte les effets indésirables du traitement envisagé, le profil du patient à qui il est destiné (risque d'hypoglycémie, de prise de poids, modalité d'administration).

Les IDPP4 ne sont donc pas plus efficaces sur la glycémie que les autres médicaments hypoglycémians en monothérapie et ils ne sont pas non plus supérieurs en bi ou trithérapie que celles déjà existantes avec les autres classes d'antidiabétiques ; ils vont permettre néanmoins une réduction de l'hémoglobine glyquée même si celle-ci est modeste.

Ainsi ils offrent une option thérapeutique supplémentaire dans un arsenal thérapeutique préexistant qui offre déjà deux avantages non négligeables : un risque faible d'hypoglycémie, et un effet neutre sur l'évolution pondérale.

Il reste à analyser leur tolérance à court terme (effets indésirables) par rapport aux autres classes médicamenteuses ; les incertitudes quant à leur sécurité à plus long terme : sécurité cardiovasculaire, risque de cancer du pancréas notamment seront abordés au chapitre III sur les incertitudes du profil de sécurité à long terme des IDPP4.

I-2Tableau récapitulatif des principales caractéristiques des IPP4 par rapport aux autres classes thérapeutiques hypoglycémiantes du DT2.

Pour mieux comprendre les avantages et les inconvénients potentiels des IDPP4, il faut avoir une vision de l'ensemble de leurs propriétés par rapport à celle des autres antidiabétiques afin d'avoir des critères de choix applicables en pratique clinique selon le profil du patient diabétique de type 2.

Ce tableau ne comporte pas les analogues du GLP-1 qui feront l'objet d'une comparaison spécifique avec les gliptines à la section suivante.

Paramètres De comparaison (traitement en monothérapie)	metformine	Sulfamides hypoglycémiant	glinides	Inhibiteurs des α glucosidases	Inhibiteurs dpp4	insuline
Mécanisme d'action	Réduction de la production hépatique du glucose Augmentation de sensibilité tissulaire à l'insuline	Stimulation de sécrétion endogène d'insuline	Stimulation de sécrétion endogène d'insuline	Retard de l'absorption du glucose, Réduction de la glycémie post prandiale	Réduction de la dégradation du GLP1 et du GIP par inhibition de la DPP4= stimulation sécrétion insuline	substitution de l'insuline endogène
Efficacité (HbA1c% diminution)	1-2 %	1-2%	1-1,5%	0,5-0,8%	0,5-0,8%	1,5-3,5%
Effet sur poids	Effet neutre ou tendance à la perte de poids	Prise de poids	Prise de poids mais moindre que les sulfamides	Neutralité pondérale	Effet neutre sur le poids	Prise de poids (variable selon les analogues lents)
Risque hypoglycémique	aucun	important	oui	non	Faible voire nul	oui
Effets bénéfiques sur la morbi-mortalité	Oui (seule molécule) (UKPDS)	Non prouvé	Non prouvé	Non prouvé	incertitudes	Non prouvé
Effets indésirables les plus fréquents	Mauvaise tolérance digestive Risque acidose lactique	prise de poids hypoglycémie	Idem aux sulfamides	Mauvaise tolérance digestive	céphalées Risque infectieux	hypoglycémies
Cout	faible	faible	+ élevé que les sulfamides	faible	Elevé	Variable

CI= contre- indiqué ; DPP4 = enzyme dipeptidyl- peptidase 4 ;

IRC : insuffisance rénale chronique déterminée par le DFG (débit de filtration glomérulaire en ml/min / 1,73 m²)

IRC Légère DFG : 60 et 89ml /min ; Modérée entre 30 et 59 ml/min ; sévère : 15 et 29 ml/min.

De ce tableau, on peut dégager les avantages et inconvénients de chaque classe thérapeutique, pour une application en pharmacologie clinique.

Tableau 37: avantages et inconvénients des IDPP4 en comparaison avec les autres traitements hypoglycémians (sauf les analogues du GLP1 abordés au paragraphe suivant).

Traitements	Avantages	Inconvénients
metformine	Bon marché Effet neutre ou favorable sur le poids Pas d'hypoglycémie Effet favorable sur complications macro-angiopathiques	Troubles digestifs fréquents pouvant conduire à une intolérance à la molécule Risque rare mais potentiellement grave d'acidose lactique
Sulfamides	Bon marché Efficacité rapide sur l'hyperglycémie	Prise de poids Hypoglycémies (plus graves qu'avec l'insuline) Faible durabilité du contrôle glycémique dans le temps
Glinide	Durée d'action courte (plus faible risque d'hypoglycémie que les sulfamides)	Effets gastro-intestinaux fréquents Prix élevé Efficacité modeste
Inhibiteurs α glucosidases	Effet neutre sur le poids Cout modéré	Efficacité de courte durée Et modeste
Insuline	La plus efficace sur la glycémie Pas de limite de doses	Injections, autocontrôles, nécessité de titrations des doses (éducation thérapeutique) Prise de poids et risque d'hypoglycémie
IDDP4 ou gliptines	-Faible risque hypoglycémiant -Effet neutre sur le poids -Bonne tolérance à court terme (peu d'effets indésirables) - utilisation possible en cas d'IRC -Mode d'action gluco-dépendant. -Potentiel d'interactions médicamenteuses faible (bien que non parfaitement déterminé en 2014)	-Pas plus efficace que les autres antidiabétiques sur la glycémie -Cout élevé -Incertitudes sur le profil de sécurité à long terme (cancer du pancréas, tolérance et bénéfices cardiovasculaires) et ce même si certaines données préliminaires semblent rassurantes.

Par rapport, aux autres classes d'antidiabétiques, on peut conclure que les inhibiteurs de la DPP4 ne se distinguent pas par une efficacité hypoglycémiante supérieure, mais semblent apporter une complémentarité d'action pharmacologique pour atteindre les objectifs

glycémiques individualisés en fonction du profil des patients DT2 ; ils se distinguent par un bon profil de tolérance au niveau des effets indésirables (poids, hypoglycémie) , au final de par leurs propriétés pharmacodynamique (mode d'action gluco- dépendant) et pharmacocinétiques (utilisation possible en cas d'IRC par exemple) ils sont susceptibles d'enrichir l'arsenal thérapeutique afin de mieux prendre en compte les particularités physiopathologiques des patients diabétiques de type 2 : en effet 25 à 30% des patients diabétiques de type 2 sont atteints d'insuffisance rénale chronique modérée or la plupart des antidiabétiques oraux ont des restrictions d'utilisation dans cette situation alors que les gliptines sont mieux tolérées malgré la nécessité d'une adaptation posologique (sauf la linagliptine).

De plus, leur faible risque de provoquer des hypoglycémies est un atout dans cette situation de la même façon ce faible risque est un avantage pour les sujets diabétiques de type 2 âgés (plus de 75 ans).

L'autre avantage par rapport à beaucoup de classes d'antidiabétiques déjà plus anciennes, (sulfamides, glitazones, insulinothérapie) est la neutralité pondérale des gliptines, avantage non négligeable quand on sait que environ 80% des sujets DT2 présentent une surcharge pondérale qui est un facteur d'insulinorésistance.

Une autre question demeure qui est celle de savoir comment se positionnent les IDPP4 par rapport à l'autre classe thérapeutique innovante utilisant la voie des incrétones mais avec une approche différente de par leur mécanisme d'action, à savoir les analogues du GLP1.

I-3 Comparaison des inhibiteurs de la DPP-IV et des Analogues du GLP1

Bien que les deux approches pharmacologiques agissent via le GLP1, il existe des différences non négligeables entre les agonistes du GLP1 (liraglutide et exenatide disponibles en France en 2013) et les IDPP4, notamment en terme d'efficacité et de tolérance, mais aussi en terme de facilité d'administration et de coût [146].

Une méta-analyse récente a comparé les effets des agonistes du GLP1 et des IDPP4 chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés par la metformine seule [147]. Elle conclut que les agonistes des récepteurs au GLP1 sont plus efficaces que les IDPP4 pour abaisser le taux d'HbA1c, de plus ils induisent une perte pondérale mais sont moins bien tolérés sur le plan digestif et requièrent une injection sous-cutanée.

Globalement, la différence en termes de réduction de l'HbA1c est de 0,49% entre les deux approches de type incrétones [Karagiannis 2012].

Il y a peu d'études cliniques qui ont comparé directement un IDPP4 (tous réalisés avec la sitagliptine) avec un agoniste du GLP1 [148] ; les principaux résultats confirment les comparaisons indirectes rassemblées dans les méta-analyses : réduction plus importante de la glycémie à jeun ; du taux d'HbA1c et du poids corporel avec les agonistes du GLP1.

Le tableau suivant permet de dégager les principales différences entre les deux approches pharmacologiques basées sur l'effet incrétine que sont les IDPP4 et les analogues du GLP1 ce qui met en avant leurs avantages et désavantages ; ainsi leur positionnement dans l'arsenal thérapeutique du DT2 peut être discuté.

Tableau 38 : Comparaison des caractéristiques communes et des différences entre les agonistes des récepteurs du GLP1 et les IDPP4

Caractéristiques/Effets	Agonistes des récepteurs au GLP1	IDPP4
administration	Injection sous-cutanée	Prise orale
Mécanisme d'action (sur le pancréas glucose dépendant)	↗importante du taux pharmacologique GLP1 (apport GLP1 exogène) ↗synthèse et sécrétion d' Insuline ↘sécrétion glucagon ↘vidange gastrique et ↗satiété (effet anorexigène central)	↗ modérée des taux physiologique GLP1 et du GIP (↗GLP1 et GIP endogène) ↗synthèse et sécrétion d' Insuline ↘sécrétion glucagon Pas ou peu d'effet anorexigène et sur la vidange gastrique
Réduction du taux d'HbA1c% en monothérapie	-1,1 à -1,6%	-0,6 à - 1,1%
Effet sur le poids	Perte pondérale (-2à – 4 kg)	Effet neutre à modeste (0 à - 1kg)
Risque hypoglycémique	Nul (sauf si association à l'insuline ou sulfamide)	Nul (sauf si association à l'insuline ou sulfamide)
Effets indésirables	Nausées vomissements	Bonne tolérance générale meilleure tolérance digestive que les agonistes du GLP1
Tolérance à long terme	Risque de pancréatites ? cancer ? Apparition d'anticorps (conséquences cliniques sur l'efficacité non démontrée)	
Utilisation si insuffisance rénale	Précaution (adaptation posologique) si CL <60ml /min	Adaptation posologique dès stade IR modérée CL<60ml/min (sauf la linagliptine.)
Effets hémodynamiques	Diminution pression artérielle systolique ; augmentation de la fréquence cardiaque	Peu d'effets sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaque
Effets sur le profil lipidique	Diminution de l'hyperlipidémie postprandiale et des triglycérides	Légère diminution du cholestérol total
Indications officielles ¹	Diabète de type 2 en association avec les ADO ou l'insuline	Diabète de type 2 de la monothérapie à l'association avec les ADO ou l'insuline

CL : clairance à la créatinine

D'après les données dont nous disposons à l'heure actuelle, on peut comparer les deux classes thérapeutiques afin de donner des arguments aux cliniciens pour les guider dans un choix thérapeutique qui doit prendre en compte les caractéristiques individuelles du patient DT2.

Cette approche centrée sur le patient fait partie intégrante des recommandations du traitement de l'hyperglycémie du DT2 publiées conjointement par l'ADA et l'EASD en 2012 [149].

Ainsi on peut dire que les IDDP4 présentent un ratio efficacité sécurité d'emploi intéressant, une facilité d'administration : voie orale sans titration en une prise pour la plupart des molécules (la vildagliptine s'administre en deux prises quotidiennes) ; ceci en fait un argument de choix pour les préférer aux agonistes du GLP1 dans la plupart des cas après échec de la metformine et plus particulièrement dans une population de sujets âgés DT2 plus fragiles et pour lesquels le maniement de thérapeutiques hypoglycémiantes est particulièrement délicat (risque hypoglycémique et souvent cible d'HbA1c moins stricte que pour sujets plus jeunes).

En effet ces derniers sont utilisés par voie injectable ce qui peut être un frein à leur utilisation, de plus ils sont moins bien tolérés sur le plan digestif (nausées et vomissements surtout en début de traitement et nécessitant une titration progressive particulièrement avec l'exénatide à courte durée d'action) ; enfin comme nous le détaillerons plus loin, ils sont plus chers en terme de cout économique que les IDPP4.

Cependant, un analogue du GLP1 pourrait se justifier si la perte pondérale est un objectif majeur ou si le déséquilibre glycémique est important (HbA1c élevée à un niveau tel qu'il y ait peu de chance qu'un IDPP4 ramène sa valeur à une cible souhaitée par exemple $\leq 7\%$).

En cas d'échec de la bithérapie orale, l'ajout d'un agoniste du GLP1 permet d'éviter ou de retarder le passage à l'insulinothérapie [150]. Cette solution est sans doute plus efficace qu'une triple thérapie orale comportant un IDPP4 chez des patients présentant à ce stade un DT2 évolué même si cela reste à démontrer dans un essai clinique contrôlé comparatif direct (les essais cliniques disponibles jusqu'à présent concernent des patients traités uniquement par la metformine) ; de plus les analogues du GLP1 permettent une perte pondérale contrairement à une prise de poids généralement observée avec l'inuline, ce qui en fait une alternative à l'insulinothérapie particulièrement intéressante chez les patients obèses [151].

Enfin l'intérêt de l'association des médicaments agissant par la voie des incrétines que sont les inhibiteurs de la DPP-IV et les analogues du GLP1 à l'insulinothérapie basale du patient DT2 reste mal documentée comme nous l'avons déjà évoqué mais il semble que les analogues du GLP1 aient un avantage sur les gliptines quand ils sont associés à de l'insuline car ils ont une meilleure efficacité sur la réduction supplémentaire de l'HbA1c (même si celle-ci reste modeste de l'ordre de -0,5%), un effet significatif sur la perte de poids et permettent une réduction des doses d'insuline utilisée.

Concernant les données de sécurité sur le plan cardiovasculaire, les données récoltées dans les essais cliniques ne montrent pas de problème de sécurité avec même l'observation de la moindre survenue d'événements cardiovasculaires majeurs sous traitement par analogues GLP1 ou IDPP4 par rapport à différents comparateurs dont le placebo lors des essais cliniques de phase III [152] [153].

Une éventuelle protection cardiovasculaire doit être spécifiquement confirmée pour les deux types de traitements par des essais cliniques prospectifs de grande ampleur en cours : concernant les IDPP4, certains ont déjà été publiés comme (Savor et Examine) avec comme critère principal d'évaluation la morbi-mortalité cardiovasculaire ; nous reviendrons en détail sur les résultats préliminaires de ces études.

On ne peut dire que les analogues du GLP1 soient supérieurs aux gliptines ni inversement car comme nous venons de le voir ces 2 approches thérapeutiques de la voie des incrétines offrent chacune des avantages et des inconvénients si l'on considère les paramètres à prendre en compte dans la pratique clinique pour traiter un patient DT2 : efficacité, tolérance, facilité d'emploi et le coût ; le profil du patient DT2 étant complexe et surtout hétérogène, ces 2 types d'approches thérapeutiques sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique adaptée en fonction des objectifs thérapeutiques, des comorbidités, des ressources et des préférences du patient DT2.

I-4 Considérations économiques sur l'utilisation des IDPP-IV par rapport aux autres traitements hypoglycémisants.

Afin de déterminer au mieux la place des inhibiteurs de la DPP-IV dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, il convient de prendre en considération le coût économique du traitement par rapport aux autres thérapeutiques hypoglycémisantes car si le choix d'un médicament antidiabétique s'impose d'abord pour des raisons de santé publique, la progression du diabète de type 2 implique de prendre en compte les enjeux financiers majeurs de cette pathologie : en France en 2011, sur 1,2 milliard d'euros remboursés par l'assurance maladie concernant les antidiabétiques, 650 millions concernent les antidiabétiques oraux dont 300 millions pour les inhibiteurs de la DPP-IV (source questions d'économie de la santé n°187 mai 2013). Parmi les médicaments de la classe thérapeutique des antidiabétiques, les coûts de traitement journalier sont très différenciés, des plus faibles pour les plus anciens comme les sulfamides aux plus élevés pour les gliptines et les agonistes du GLP1 médicaments plus récents ; avec une telle variabilité des coûts de traitement, la question de la diffusion de l'innovation n'est donc pas neutre du point de vue des dépenses occasionnées. Le tableau suivant permet une comparaison des coûts journaliers des différents traitements. Il faut noter concernant les insulines que le prix des analogues de l'insuline humaine qui sont de plus en plus utilisés est plus élevé que celui de l'insuline humaine et que le coût d'un traitement journalier par insuline dans le cas d'un diabète de type 2 est variable en fonction du nombre d'unités journalières.

Composition de la classe des antidiabétiques par groupe				
Groupe	Principe(s) actif(s)	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	Coût de traitement journalier en France ¹ janvier 2013	Commentaires
Insulines	Insuline humaine - rapides et analogues... - semi rapides - lentes	Première utilisation thérapeutique de l'insuline en 1921	Prix variable selon la spécialité	-
Biguanides	Metformine	1959	0,28 €	Génériques
Sulfamides ou sulfonylurées	Glibenclamide, glipizide, glimepiride	1969	De 0,22 € à 0,36 €	Génériques
Inhibiteurs de l'αphaglucosidase ou IAG	Acarbose	1994	0,70 €	Génériques
Glinides, meglitinides	Repaglinide, nateglinide	1998	1,21 €	Génériques
Glitazones ou thiazolidinediones (agoniste des récepteurs PPARγ)	Rosiglitazone et pioglitazone	2000	-	Retrait du marché de la rosiglitazone en France, Allemagne et Royaume-Uni et de la pioglitazone en France
Gliptines ou inhibiteurs de la DPP-IV	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine	2007	De 1,51 € à 1,62 €	-
	Linagliptine	2011	Non commercialisé en France	-
GLP-1-agonistes (injectables)	Exenatide, liraglutide	2006 et 2009	3,67 €	-
¹ Données : Résumé des caractéristiques produits (RCP) Vidal en ligne. Les prix présentés sont des prix faciaux (prix publics TTC), ils ne tiennent pas compte des éventuelles remises pharmaceutiques.				
Sources : Haute Autorité de santé (HAS) et Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), 2013.				

Tableau 39 : comparaison des couts journaliers moyens des différents antidiabétiques sur le marché français (source Questions d'économie de la santé n°187 mai 2013)

Si le cout des médicaments de la voie des incrétines est élevé et notamment pour les gliptines et que cela est un élément important à considérer pour le clinicien dans le choix d'une telle thérapeutique, il faut bien se rendre compte que le cout des traitements antidiabétiques ne reflète que partiellement le cout du traitement de la pathologie en elle – même dans la mesure où il faut prendre en compte le cout des traitements des complications cliniques du diabète de type 2 et le traitement préventif des facteurs de risque associés ; c'est pourquoi il apparait comme fondamental afin de légitimer la place des gliptines dans le traitement du diabète de type 2 d'obtenir des données cliniques supplémentaires de niveaux de preuves suffisants permettant de montrer que ces médicaments ont un effet bénéfique sur la prévention de la morbidité (notamment cardiovasculaire) liée au diabète avec un profil d'innocuité à long terme favorable.

Les gliptines semblent bien tolérées à court terme et présenter certains avantages par rapport aux autres classes thérapeutiques hypoglycémiantes : risque faible d'hypoglycémies, effet neutre sur le poids ; toutefois il semble difficile de définir leur place dans la stratégie thérapeutique du traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 en raison de leur absence de plus-value en terme d'efficacité par rapport notamment aux autres ADO (metformine et sulfamides) d'une part et d'autre part l'incertitude sur leur profil de tolérance à long terme même si depuis peu, certains éléments de réponse plutôt rassurants quant à leur sécurité pancréatique et cardiovasculaire sont venus enrichir nos connaissances sur cette classe thérapeutique récente. Dans ces conditions, quelle place thérapeutique peut-elle être accordée aux gliptines dans la pratique clinique par les recommandations des organismes de santé publique et notamment la HAS et l'ANSM en France ?

II) Recommandations officielles pour la stratégie thérapeutique hypoglycémiante du diabète de type 2

II-1 Recommandations de la HAS/ANSM de 2013 sur la stratégie thérapeutique hypoglycémiante du DT2

II-1-1 Recommandations générales pour la mise en place d'un traitement pharmacologique du diabète de type 2

Pour atteindre les objectifs glycémiques fixés par les nouvelles recommandations de la HAS, celle-ci préconise l'instauration de mesures hygiéno-diététiques (MHD), si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré les MHD, un traitement médicamenteux sera instauré et les MHD devront être poursuivies. Dans le cas général, il est recommandé d'instaurer un traitement pharmacologique si l'HbA1c est >7%.

Quelle que soit l'étape de la stratégie du contrôle glycémique, il est recommandé :

- De prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient
- De réévaluer l'application des MHD et de les renforcer si nécessaire.

Le rythme des consultations est fixé en fonction du patient sachant qu'une consultation tous les 3 mois est en général suffisante.

La stratégie médicamenteuse repose sur un critère original par rapport aux recommandations internationales et aux données de la littérature : l'écart entre l'HbA1c actuelle et l'objectif d'HbA1c mais aussi l'efficacité attendue des traitements, leur sécurité et leur coût. Afin de favoriser leur tolérance, les traitements médicamenteux sont débutés aux doses minimales recommandées qui seront augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à l'atteinte de l'objectif ; certaines recommandations prévoient plusieurs options thérapeutiques non hiérarchisées. Dans ce cas et si le profil du patient le permet c'est le traitement le moins coûteux qui doit être privilégié.

La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois (plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou une intolérance du traitement) de plus, il faut porter une attention particulière à l'observance.

Un traitement ne doit pas être maintenu si le patient est non répondeur et il sera alors remplacé par un médicament d'une autre classe thérapeutique recommandée ; c'est-à-dire quand le traitement à la dose maximale bien tolérée au bout de 6 mois et sous réserve d'une bonne observance, ne permet pas d'atteindre l'objectif ou le taux d'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 0,5 point.

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

Il n'est pas recommandé d'associer 2 médicaments de même mécanisme d'action.

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

II-1-2 Etapes thérapeutiques de la stratégie médicamenteuse hypoglycémiante d'après les recommandations de la HAS et de l'ANSM publiées en 2013

Nous allons analyser ici les étapes de la stratégie médicamenteuse hypoglycémiante recommandées par la HAS

- La Monothérapie

C'est une première étape qui repose de façon consensuelle sur la metformine en première intention. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant est préconisée. Ce n'est qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides que pourront être prescrits le répaglinide (à privilégier si prise alimentaire irrégulière car en raison de sa courte demi-vie il s'administre avant chaque repas) ou un inhibiteur des alphaglucosidases (à privilégier si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante) ou en dernier recours après avis du diabétologue, un inhibiteur de la DPP-4, non remboursé en monothérapie.

- La Bithérapie

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en première intention par la HAS sous surveillance de la prise de poids et des hypoglycémies.

En cas d'échec de la monothérapie orale et si il y a une contre indication à l'utilisation de la metformine ou à celle des sulfamides hypoglycémiants, avec un écart à l'objectif d'HbA1c < à 1% et , des alternatives peuvent être proposées, et c'est là que les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être proposés en bithérapie orale (avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant), cette classe thérapeutique est à privilégier ici si le risque de survenue d'hypoglycémie et ou si le risque de prise de poids est une situation préoccupante.

Si l'écart à l'objectif est > à 1% en monothérapie orale et en cas de contre indication à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants, ce ne sont pas les inhibiteurs de la DPP-IV qui sont privilégiés au stade de la bithérapie, mais l'insuline ou les analogues du GLP1.

En cas de monothérapie par répaglinide ou inhibiteurs des alphaglucosidases ou de la DPP-4, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, il est recommandé d'introduire l'insuline.

- Trithérapie : Si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré une bithérapie comprenant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et que l'écart à l'objectif est $< 1\%$ une trithérapie orale comprenant un IDPP- IV est envisageable si le risque d'hypoglycémie ou de prise de poids est préoccupant. si l'écart à l'objectif d'HbA1c est $> 1\%$ en cas d'échec de la bithérapie orale metformine+ sulfamide hypoglycémiant, ce sont les analogues du GLP1 ou une insulinothérapie qui sont privilégiés en adjonction thérapeutique plutôt qu'un IDPP-IV ou autre ADO (glinides, IAG).
- Il faut remarquer qu'en cas d'échec d'une bithérapie ou d'une trithérapie orale comprenant un IDPP-IV, la HAS préconise l'introduction d'une insulinothérapie ou d'un analogue du GLP1 avec l'arrêt de l'IDPP-IV et le maintien éventuel des autres ADO tels que la metformine, sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide avec si besoin une adaptation de leur posologie.

Une quadrithérapie n'est en général pas justifiée.

- Insulinothérapie : Lors de sa mise en place en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, il est préconisé de commencer de préférence par une insuline intermédiaire au coucher (NPH) ou par un analogue lent de l'insuline si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant : il s'agit d'une insulinothérapie dite basale instaurée à une dose initiale faible (6 à 10 UI /24h) adaptable par la suite en fonction des glycémies à jeun et des objectifs d'HbA1c du patient. L'association insuline et analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé d'un diabétologue. Le recours à l'endocrinologue est de toute façon envisagé pour instaurer ou optimiser le schéma insulinique en cas de difficulté à atteindre les objectifs glycémiques fixés. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée ; différents schémas sont possibles : soit un schéma basal-bolus associant une insulinothérapie basale (insuline ou analogue d'action lente) et insuline ou analogue d'action rapide ou ultra rapide avant un ou plusieurs repas de la journée, soit un schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide ou ultra rapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

La figure suivante illustre l'algorithme des recommandations de la HAS concernant le traitement hypoglycémiant du DT2, actualisé en Janvier 2013.

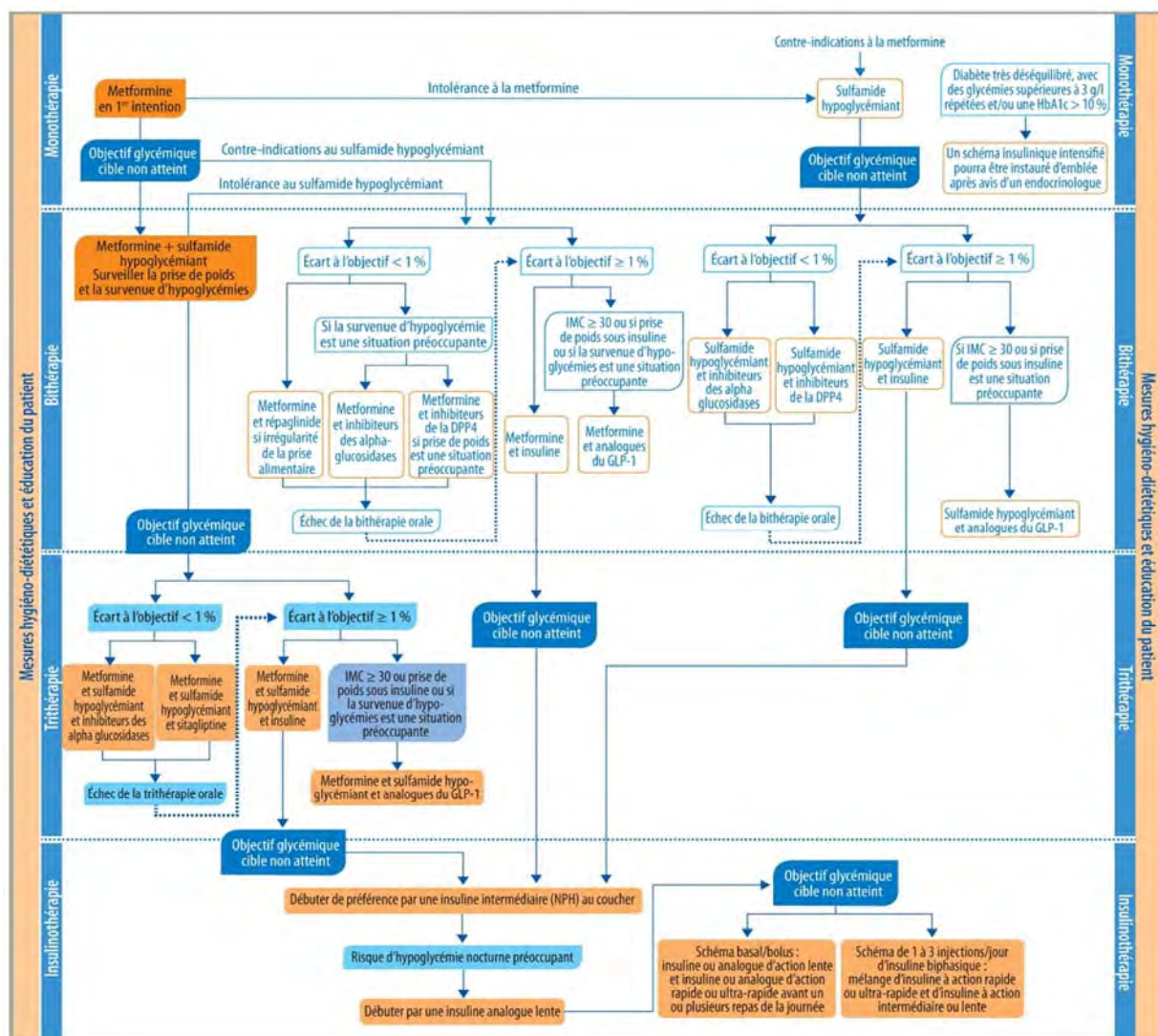


Figure14 : Arbre décisionnel des recommandations de la HAS (d'après HAS algorithme diabète de type 2 validation janvier 2013 disponible en ligne site de la haute autorité de santé)

II-2 Différences entre les recommandations officielles en France de la HAS et de l'ANSM publiées en 2013 et la prise de position de l'ADA et de l'EASD de 2012

Les nouvelles recommandations HAS-ANSM de prise en charge glycémique du diabète de type 2 (DT2) ont été publiées en janvier 2013 avec une volonté d'intégrer un critère d'efficacité (coûts), et les nouvelles classes thérapeutiques dites « incretines », inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines) et analogues du GLP1, ainsi que suite à la communication des résultats de vastes essais d'intensification glycémique (ACCORD, VADT, ADVANCE). Au printemps 2012, un Statement (déclaration de consensus) d'experts américains (ADA) et européens (EASD) avait été communiqué et endossé par la Société francophone du diabète (SFD). Quelles convergences ou divergences entre ces deux textes ?

La recommandation HAS-ANSM s'est inspirée du consensus commun adopté par l'ADA et l'EASD concernant les objectifs glycémiques du traitement du diabète de type 2 [154]. Le DT2 étant une pathologie évolutive, les objectifs et traitements doivent être réévalués régulièrement et individualisés selon des critères simples : âge, ancienneté du diabète, comorbidités, fragilités surtout cardiovasculaires et rénales, espérance de vie, risque d'être victime d'hypoglycémies, surtout sévères, et gravité potentielle de leurs conséquences (risque de morbidité accrue), autres effets indésirables et motivation du patient. Comme nous l'avons déjà abordé au chapitre des objectifs glycémiques, pour une majorité de patients DT2, l'objectif d'HbA1c est $\leq 7\%$. Pour un diabète récemment diagnostiqué avec une longue espérance de vie, la cible est ramenée à $\leq 6,5\%$, à condition qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie. Plus les patients sont « fragiles », plus la cible d'HbA1c s'élève : de 7% à $7,5-8\%$ (voire même $< 9\%$ pour certains). Point commun important : le risque hypoglycémique et à un moindre degré le poids sont des déterminants des choix d'objectifs et moyens de traitement.

La recommandation HAS précise les objectifs pour certains groupes de sujets DT2 [155] :

- État fonctionnel chez patients âgés > 75 ans : sujets « vigoureux » ($\leq 7\%$), « fragiles » ($\leq 8\%$: maladies du cœur évoluées, insuffisance rénale) ou « malades », à courte espérance de vie ($< 9\%$).
- Selon la fonction rénale : débit de filtration glomérulaire entre 59 et 30 ml/min $\leq 7\%$ et en deçà de 30 ml/min jusqu'en dialyse $\leq 8\%$.
- Femmes DT2 en vue de grossesse ou enceinte : $< 6,5\%$.

Ainsi s'il y a bien une convergence des objectifs du traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 avec entre la HAS et l'ANSM en France et l'ADA aux USA ainsi que l'EASD en Europe, Il y a une divergence entre les recommandations de la HAS/ANSM et la prise de position commune de l'ADA/EASD concernant la manière d'utiliser les moyens thérapeutiques dont nous disposons pour parvenir aux objectifs glycémiques du traitement du diabète de type 2 : l'ADA et l'EASD préconisent une approche thérapeutique centrée sur le patient avant tout prenant en compte la personne dans sa globalité en ne se focalisant pas uniquement sur l'efficacité des traitements du diabète, ce qui introduit la notion d'individualisation du traitement avec des recommandations moins directives qu'auparavant ; alors que la HAS et l'ANSM ont une approche algorithmique du traitement avec une prise en compte importante de l'impact économique des différents traitements pharmacologiques disponibles.

La première ligne de traitement est en totale convergence : la metformine est la première ligne de monothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré les mesures hygiéno-diététiques. Pour la HAS, si intolérance ou contre-indication de la metformine, on utilisera un sulfamide hypoglycémiant (ou un glinide), voire un inhibiteur des α -glucosidases. Le Statement ADA-EASD ne cite pas ce dernier traitement.

À partir de la deuxième ligne, la HAS propose plusieurs algorithmes dont on peut retenir les principaux messages suivants :

- La bithérapie privilégiée est l'association metformine + un sulfamide hypoglycémiant (ou glinide).
- Sinon, la bithérapie metformine + inhibiteur des α -glucosidases est préférée à metformine-gliptine. En association à la metformine, le groupe HAS admet la non-infériorité des gliptines par rapport aux sulfamides ou glinides et reconnaît l'avantage de l'absence d'hypoglycémie : le choix de repousser leur usage dans les algorithmes est guidé par la prudence (manque de recul) et le coût journalier de ces différentes stratégies. Le texte indique le recours aux gliptines en bithérapie avec la metformine « *si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante* ». Y compris chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé fragile.
- Après la bithérapie, diverses trithérapies orales sont envisagées : metformine + sulfamide + inhibiteur des α -glucosidases d'abord, sinon metformine + sulfamide + gliptine ou un recours aux thérapeutiques injectables : metformine + sulfamide + insuline, voire metformine + sulfamide + analogue du GLP-1 lorsque l'indice de masse corporelle est $> 30 \text{ kg/m}^2$.
- Au stade de la mise à l'insuline, la HAS privilégie une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher, puis l'intensification de l'insulinothérapie avec 2 à 3 Premix (mélange fixe NPH + rapide).

On peut remarquer les points de divergence entre les recommandations HAS/ANSM et le consensus ADA/EASD :

-Sont cités et recommandés par la HAS les inhibiteurs des α -glucosidases (totalement exclus par le statement ADA-EASD) et le répaglinide malgré l'absence d'études quant à leurs effets sur les complications du DT2. Malgré la fréquente intolérance digestive en bithérapie ou trithérapie, la combinaison metformine-inhibiteur des α -glucosidases est recommandée par la HAS.

-L'ADA/EASD n'exclut pas l'utilisation des gliptines en monothérapie d'emblée en cas de contre-indication ou intolérance à la metformine et ou aux sulfamides, la HAS ne positionne les gliptines en monothérapie que lorsque aucun autre antidiabétique oral ne peut être utilisé soit en dernier recours; de même l'ADA/EASD ne privilégie aucune combinaison thérapeutique d'antidiabétiques oraux plus qu'une autre dès le stade de la bithérapie considérant qu'aucune combinaison n'est supérieure à une autre laissant le libre choix au clinicien en accord avec le patient en fonction de plusieurs critères parmi lesquels : la motivation du patient, ses ressources, ses préférences, la tolérance du traitement, la durée du diabète, l'espérance de vie, les comorbidités, les complications cardiovasculaires présentes.

La HAS elle ne préconise les gliptines en combinaison thérapeutique qu'en dernier recours en hiérarchisant le recours aux combinaisons thérapeutiques : par exemple pour les sujets DT2 avec cible d'HbA1c $\leq 6,5 \%$ et sans générer d'hypoglycémie, si la monothérapie ne

peut y parvenir, le Statement ADA-EASD propose l'association metformine + gliptine. La HAS l'exclut.

-Le choix de débiter l'insuline au coucher en priorité par la NPH par la HAS, ne correspond pas au Statement ADA-EASD ni à la position de la SFD. La préférence va aujourd'hui, là où on en dispose, aux analogues lents qui sont plus maniables, y compris pour les patients, et à moindre risque hypoglycémique, surtout nocturne. Enfin, la présentation proposée par le consensus ADA/EASD semble bien plus pédagogique que les algorithmes particulièrement complexes de la HAS comme le montre les figures 14 et 15.

Au total, le consensus ADA-EASD de 2012 a largement inspiré la recommandation française quant aux objectifs glycémiques sur la base d'études internationales robustes (essais d'intensification glycémique ACCORD, ADVANCE). Mais les choix des moyens divergent. Ils ont été principalement mus en France par la volonté de réduire les coûts immédiats, donc l'usage des incrétines (analogues du GLP1 et gliptines) ou des insulines « analogues lents », plus que par la prudence légitime concernant tout nouveau traitement. On peut remarquer que la volonté de la HAS d'établir une recommandation basée sur les coûts des stratégies se heurte, selon les auteurs eux-mêmes, à l'absence d'outils permettant de les mesurer autrement qu'en comptant le prix de vente de chaque boîte de médicament. En faisant la part belle aux molécules anciennes, ces recommandations de prudence et de compromis, prennent aussi en compte la considération économique.

De plus, elles ne concernent que le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie lequel ne représente qu'une partie de la prise en charge des diabétiques, qui est beaucoup plus globale ; par exemple, ces recommandations ne prennent pas en compte le coût des séjours hospitaliers pour hypoglycémies sévères évités et du moindre besoin d'auto surveillance glycémique liés à la mise en avant des avantages des nouvelles thérapeutiques dont font partie les gliptines.

Ces recommandations de la HAS devront être actualisées à la lumière de nouvelles données que nous pourrons obtenir sur la tolérance à long terme et sur l'impact bénéfique ou délétère sur la morbidité cardiovasculaire des nouveaux traitements hypoglycémisants du diabète de type 2 dont les gliptines.

La complexité de l'arbre décisionnel de la HAS est basée sur un algorithme qui essaie de traduire la diversité des profils de patients diabétiques rencontrés par le clinicien ; Pour l'ADA/EASD, la première étape n'est pas individualisée : mesures hygiéno-diététiques et metformine pour tout le monde. Ensuite, à partir de l'étape de la bithérapie, le choix est fait en fonction du contexte individuel du patient diabétique de type 2.

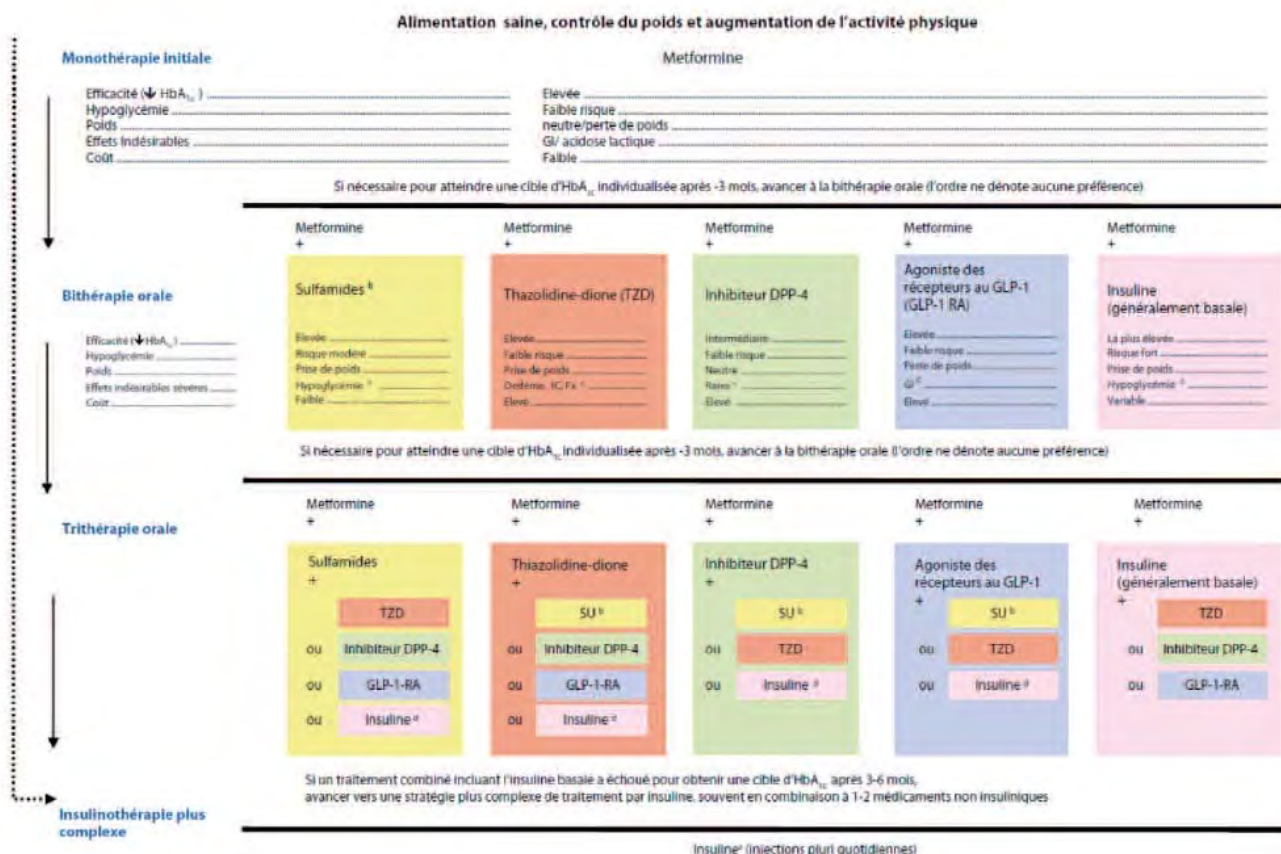


Figure 15 : Démarche du consensus ADA /EASD

(d'après Inzucchi et coll Diabetes Care Jun 2012 ; 35 (6) : 1364-1379)

II-3 Conclusions sur la place accordée aux gliptines dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 par la HAS et l'ANSM depuis 2013

Les inhibiteurs de la DPP-IV n'occupent pas à l'heure actuelle une place de premier choix dans la stratégie hypoglycémiante du diabète de type 2 recommandée par les autorités sanitaires françaises.

En effet, au vu des données disponibles actuellement, la HAS considère que les inhibiteurs de la DPP-IV n'ont pas leur place en première intention en monothérapie dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2, considérant que ceux-ci n'ont pas démontré de plus-value en terme d'efficacité hypoglycémiante par rapport aux ADO plus anciens tels que la metformine et sulfamides hypoglycémiants (efficacité modeste, absence d'étude de supériorité versus autres ADO). Si le profil des patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-IV est proche du profil de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alpha-glucosidases, pour la HAS il n'y a pas suffisamment de recul sur les effets à long terme des inhibiteurs de la DPP-IV pour les recommander en première intention et de plus ces derniers n'étant pas remboursés en monothérapie (sauf pour la sitagliptine aux dosages de 25mg et de 50mg requis en cas d'insuffisance rénale

pour lesquels un avis favorable au remboursement a été émis par la HAS), ils ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsque aucun autre traitement oral ne peut être proposé et après avis d'un médecin diabétologue.

La HAS accorde une place plus importante aux gliptines en bithérapie ou en trithérapie orales mais celle-ci reste pourtant relativement limitée, car lors de l'introduction d'une bithérapie orale ils ne sont recommandés qu'en seconde ligne en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif en monothérapie est inférieur à 1%. Cependant dans ces situations les gliptines ne sont pas la seule option thérapeutique et sont en concurrence avec les inhibiteurs de l'alpha – glucosidase ou le répaglinide (dans le cas d'une association avec la metformine).

De même, l'introduction d'une gliptine en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'est recommandée que si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% et là encore ces dernières sont en concurrence avec les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases.

Concernant l'utilisation des gliptines en combinaison avec une insulinothérapie, il faut souligner que l'ensemble des médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-IV disponibles en thérapeutique ont fait l'objet d'études cliniques en association avec une insulinothérapie et qu'ils possèdent une AMM en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque une dose stable de cette dernière en complément des règles hygiéno diététiques ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant. Cependant la HAS ne retient pas l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-IV conjointement à l'insulinothérapie dans les recommandations de la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 et recommande d'arrêter les inhibiteurs de la DPP-IV en cas d'instauration d'une insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2, car elle considère que les études cliniques dont nous disposons à l'heure actuelle n'ont pas apporté de preuves suffisantes de l'intérêt thérapeutique d'une telle association : en effet avant toute recommandation la HAS considère qu'il faudrait disposer d'études comparant insuline +gliptines versus insuline+metformine ou versus insuline+sulfamides hypoglycémiants c'est-à-dire versus les seules bithérapies orales avec l'insuline validées par la HAS à l'heure actuelle.

Ceci se traduit en pratique par un service médical rendu considéré comme insuffisant pour une association en bithérapie gliptines et insuline et une absence de remboursement de cette bithérapie sauf pour les spécialités comprenant de la sitagliptine aux dosages de 25 et 50mg indiquées chez l'insuffisant rénal pour lesquelles la HAS a accordé en septembre 2012 un service médical rendu modéré en bithérapie avec une insulinothérapie, et un remboursement de ces spécialités en bithérapie avec une insulinothérapie chez l'insuffisant rénal a été obtenu suite à un avis favorable de la commission de transparence.

La trithérapie insuline +metformine +gliptine est validée par les AMM des gliptines mais si la HAS considère que l'on peut rajouter une gliptine chez des patients n'atteignant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline + metformine, elle ne reconnaît qu'une efficacité modérée et incertaine à long terme de cette trithérapie dans l'amélioration du contrôle glycémique. Cette trithérapie insuline+metformine+gliptine ne figure pas dans les recommandations publiées en

2013 par la HAS /ANSM puisque il faut rappeler que ces dernières préconisent l'arrêt des gliptines en cas d'instauration d'une insulinothérapie. Néanmoins, la sitagliptine dosée à 100mg, la saxagliptine et plus récemment début 2015 la vildagliptine ont obtenues un droit au remboursement dans cette indication thérapeutique.

III Points communs et différences entre les différents inhibiteurs de la DPP-IV disposant d'une AMM en 2015

Les inhibiteurs de la DPP-4 forment aujourd'hui une classe thérapeutique dont tous les représentants appartiennent à des familles chimiques différentes et sont dotés d'un mécanisme d'action identique en inhibant la DPP-4 de façon réversible, mais sont-ils équivalents du point de vue pharmacologique et clinique ?

Du point de vue pharmacologique : Les inhibiteurs de la DPP-4 se différencient d'une part par leur affinité pour l'enzyme DPP4 (définie par la dose nécessaire pour obtenir une efficacité maximale et qui détermine la réponse pharmacologique) et d'autre part par leur sélectivité et leur métabolisme. Si la sélectivité pour la DPP-4 n'est pas élevée, l'inhibition va s'exercer aussi sur d'autres DPP, avec un risque potentiel d'effets secondaires plus important en théorie suivant les molécules mais à l'heure actuelle aucune traduction clinique de cette toxicité éventuelle n'est retrouvée chez l'homme. Parmi les inhibiteurs de DPP-4 commercialisés dans le monde, la sitagliptine, de même que l'alogliptine, ont la sélectivité la plus élevée.

La DPP-4 se retrouvant sous forme soluble dans le plasma, l'efficacité des gliptines est donc principalement dictée par leur biodisponibilité (c'est-à-dire la fraction de la dose administrée se retrouvant dans le plasma) et leur distribution (libre ou liée). La concentration plasmatique maximale atteinte et la demi-vie de la molécule à la posologie utilisée vont ainsi directement affecter le pourcentage d'inhibition de l'activité DPP-4 et la durabilité de l'effet. La demi-vie de la molécule détermine la posologie en une ou deux prises/jour : ainsi une adaptation adéquate de la dose et de la fréquence des prises pour la vildagliptine (2 fois/j contre une prise/j pour la sitagliptine) permet de pallier la plus faible demi-vie de la vildagliptine (environ 4h contre 8 à 12h pour la sitagliptine) ; ces deux molécules inhibent l'activité DPP-4 efficacement de façon similaire (à plus de 90 %).

La voie d'élimination de la molécule diffère également : la sitagliptine et l'alogliptine sont éliminées par le rein alors que la vildagliptine, la saxagliptine et la linagliptine, le sont par le foie. Il faudra donc tenir compte de ces particularités métaboliques chez les patients insuffisants rénaux et chez les patients ayant une dysfonction hépatique pour le choix de la molécule et/ou la surveillance biologique du traitement.

Du point de vue clinique : À la dose maximale déterminée comme optimale, les taux de GLP-1 sont augmentés d'un facteur 2 à 3 par tous les inhibiteurs ce qui laisse donc supposer comme conséquence un effet équivalent sur la glycémie. En effet, les données issues des essais cliniques ont permis de constater une efficacité hypoglycémisante similaire des inhibiteurs de la DPP-4 que ce soit en monothérapie

(réduction d'HbA1c de l'ordre de 0,6 à 0,8% selon les molécules) ou en association thérapeutique. Les gliptines diminuent toutes la glycémie à jeun et en phase postprandiale, avec d'ailleurs un effet plus marqué sur cette dernière sans induire de prise de poids et surtout sans risque hypoglycémique. C'est une compilation des données issues de l'ensemble des essais cliniques effectués avec l'ensemble des gliptines disponibles en thérapeutique clinique qui a permis de conclure à l'absence de différence en terme d'efficacité hypoglycémiante entre les différents inhibiteurs de la DPP-4 [156]. Il faut remarquer que cette méta-analyse a permis de tirer cette conclusion en comparant de façon indirecte les inhibiteurs de la DPP-4.

Ainsi les données actuellement disponibles permettent d'affirmer une efficacité comparable sur la glycémie pour l'ensemble des gliptines malgré l'absence de résultats de comparaison directe entre les différentes molécules qui permettraient de trancher cette question de façon définitive. Il faut rappeler que jusqu'à présent une seule étude clinique a comparé directement deux gliptines : La saxagliptine s'est comparée à la sitagliptine en bithérapie avec la metformine et a montré sa non-infériorité, avec toutefois une différence sur la glycémie à jeun en faveur de la sitagliptine, probablement due à la différence de durée d'action de ces molécules ; si elle existe, la significativité clinique de cette légère différence sur la glycémie à jeun notamment sur le contrôle glycémique à long terme est inconnue à l'heure actuelle.

Aujourd'hui malgré quelques éléments de réponse que nous allons aborder dans les deux derniers chapitres, demeurent comme incertitudes concernant l'ensemble des molécules de cette classe thérapeutique leur profil de sécurité à long terme, leur bénéfices éventuels sur la morbi-mortalité notamment cardiovasculaire liée au diabète de type 2 ainsi que la durabilité dans le temps de leur efficacité hypoglycémiante, laquelle étant potentiellement liée à un éventuel effet bénéfique des gliptines sur la préservation la masse cellulaire beta pancréatique. C'est peut être lorsque nous aurons des éléments de réponses concernant ces incertitudes (données complémentaires de sécurité cliniques basées sur la pharmacovigilance, bénéfices cardiovasculaires entre autres), que certaines différences potentielles entre les inhibiteurs de la DPP-4 pourront être mises en évidence ; en attendant les critères de choix d'une gliptine à l'intérieur de la classe sont plutôt restreints et on peut retenir notamment par exemple comme critère de choix l'existence ou non pour une gliptine d'une spécialité pharmaceutique à un dosage approprié permettant des adaptations posologiques requises en fonction de l'état de la fonction rénale ou hépatique du patient.

IV Profils de sécurité à long terme des inhibiteurs de la DPP-4

IV-1 Profil de sécurité pancréatique

a) Diabète et pathologie pancréatique : pancréatite et cancer du pancréas

Les résultats de différentes méta – analyses portant sur le risque de cancer du pancréas et de pancréatites chez le patient diabétique a permis de retrouver une augmentation significative du risque de cancer du pancréas (RR 1,68 ; IC95% 1,56 – 1,82 à partir de 28 études prospectives) et de pancréatite (RR 1,90 ;

IC95% 1,56-2,33 à partir de 8 études) [157] ; le risque de cancer du pancréas augmente par ailleurs d'un facteur 10 chez les individus ayant présenté un épisode de pancréatite (aigue ou chronique).

Il faut rappeler que l'adénocarcinome ductal du pancréas représente 90% des cancers pancréatiques, qu'il représente la 4^{ième} cause de décès par cancer en France et qu'il atteint près de 12000 personnes par an. La survie à 5ans est inférieure à 5% mais peut atteindre 20% si un diagnostic précoce permet une résection chirurgicale complète (15% des cas) [158]. Les facteurs de risque identifiés sont : le tabagisme, le diabète (type 1 et 2), mais aussi des facteurs familiaux dans environ 5% des cas. Le pronostic ne s'est pas amélioré de façon spectaculaire depuis 20ans malgré des progrès dans les protocoles de chimiothérapie et à l'heure actuelle la recherche médicale s'intéresse à l'identification de marqueurs biologiques fiables utilisables en clinique pour un diagnostic plus précoce de ce carcinome pancréatique (INSERM UMP 137 centre de recherche en cancérologie de Toulouse).

L'étude de l'implication du diabète de type 2 dans la survenue d'un cancer pancréatique est un problème complexe auquel il faut rajouter la probable influence des traitements antidiabétiques sur le risque de survenue d'un cancer pancréatique. Comme nous l'avons évoqué au début de ce paragraphe, nous savons que les pathologies pancréatiques (pancréatites et cancers) sont plus fréquents chez les diabétiques en général quel que soit le traitement reçu et on note 50% de plus de décès par cancer du pancréas chez les sujets atteints de diabète [159]; ceci reste vrai une fois les facteurs confondants pris en compte : IMC, âge, tabac, alcool. Il en est de même pour les pancréatites [157].

Ainsi le risque pancréatique étant majoré en cas de diabète, il est important d'étudier et de surveiller la sécurité pancréatique de l'ensemble des antidiabétiques oraux et plus précisément ici d'aborder celle des inhibiteurs de la DPP-4 en étudiant la sécurité pancréatique des médicaments de la classe des incrétines.

b) Sécurité pancréatique des médicaments de la classe des incrétines

Si les médicaments de la classe des incretines et donc les inhibiteurs de la DPP-4 sont surveillés pour leurs possibles conséquences pancréatiques néfastes c'est avant tout parce que le GLP1 peptide à la base de ces thérapeutiques possède un tropisme pour le pancréas endocrine et exocrine puisque des récepteurs du GLP1 y sont identifiés et que le rôle trophique du GLP1 pour le tissu pancréatique dans son ensemble est reconnu.

La question de la sécurité pancréatique des médicaments de la classe des incrétines reste toujours d'actualité aujourd'hui malgré l'accumulation d'un certain nombre de données inquiétantes pour certaines et plutôt rassurantes pour d'autres, on peut dire que la prudence reste de mise en 2015 ;

Tout d'abord, les données de la littérature provenant des résultats de différentes méta- analyses n'ont pas permis de retrouver une augmentation significative du risque de survenue de pancréatites chez des patients diabétiques traités par incrétino-mimétiques en comparaison à ceux traités par d'autres ADO (RR :1,27 IC95%0,97-1,66) et ces résultats sont retrouvés à l'identique lorsque on analyse séparément les agonistes du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP-4 (pour ces derniers RR : 1,15 IC95% 0,85-1,54 sur la base de 43 études) [160].De même, en ce qui concerne le cancer du pancréas, rappelons que les données issues des essais cliniques n'indiquent pas une augmentation du risque lié à un traitement par inhibiteur de la DPP-4 ; ces résultats à priori rassurants doivent néanmoins être considérés en gardant en mémoire les limites méthodologiques inhérente au recueil des données (recueil incomplet des données, courte durée du suivi, populations sélectionnées ...).De plus on peut souligner qu'on a pu constater chez un petit nombre patients traités par agonistes du GLP1 ou des inhibiteurs de la DPP-4 une élévation des taux d'amylase et de lipase ce qui est un signe d'une possible inflammation pancréatique sans toutefois que l'on puisse déterminer dans quelle mesure cette constatation peut conduire à développer une pancréatite aigüe ou chronique.

La première alerte sérieuse sur le risque pancréatique fut lancée peu après la commercialisation des médicaments de la classe des incrétines aux USA en 2005 et 2006 lorsque des cas de pancréatites aiguës furent rapportés, dont quelques décès de patients sous exenatide et sitagliptine et pour lesquels aucune autre cause ne fut retenue.

En 2011, l'étude publiée dans *Gastroenterology* par Elashoff et coll a lancé un fort signal d'alarme concernant notamment la sécurité pancréatique des analogues du GLP1 et des inhibiteurs de la DPP-4 ; en effet sur la base des données de pharmacovigilance de la FDA entre 2004 et 2009, des chiffres préoccupants concernant la sécurité pancréatique de la sitagliptine avec une multiplication par 6 du risque de pancréatite chez les sujets diabétiques traités par cette gliptine en comparaison aux patients recevant d'autres ADO (OR 6,74 IC95% (4,61-10,0) $p < 10^{-16}$) ; le risque de cancer du pancréas serait également majoré avec un risque multiplié par 3 avec la sitagliptine par rapport aux autres ADO du groupe contrôle [161].Mais l'étude d'Elashoff a des limites et elle fut très critiquée pour des biais méthodologiques et notamment le fait que la base de données de la FDA repose sur des déclarations spontanées parfois incomplètes et un risque de sur déclaration d'événements indésirables graves attendus ou surveillés donc pré spécifiés probablement davantage rapportés lorsque le sujet prenait un médicament de la classe des incrétines.

Les mécanismes par lesquels les thérapies basées sur le GLP1 pourraient favoriser l'apparition de pancréatites ou de cancer du pancréas demeurent incertains à l'heure actuelle même si chez l'animal on a pu constater que la sitagliptine entraîne une métaplasie des cellules ductales du pancréas chez le rat entraînant parfois des pancréatites nécrosantes (étude de Matveyenko 2009) ; même si on ne peut pas transposer ces résultats chez l'homme , il est possible que les effets sur le pancréas humain médiés par une augmentation des concentrations en GLP1 sous l'effet des gliptines puissent conduire par exemple à une augmentation de la réplication des

cellules ductales du pancréas exocrine, point de départ possible au développement de pancréatites et de processus de cancérogénèse.

C'est ainsi qu'au printemps 2013 la publication de travaux anatomopathologiques par Butler et coll, a rapporté les données histologiques comparant des pancréas autopsiques de sujets diabétiques de type 2 (8 sujets recevant une thérapie basée sur les incrétines (exenatide ou sitagliptine) et 12 autres sujets DT2 non traités par les médicaments de la classe des incrétines) et les pancréas de 14 patients non diabétiques. Dans le groupe des sujets DT2 traités avec une thérapie basée sur la voie des incrétines, il a été constaté une augmentation de la masse pancréatique de 40% accompagnée de la prolifération de cellules exocrines dysplasiques avec des aspects de néoplasie intraépithéliale ; plus frappant encore la masse des cellules bêta réduite de 60% chez les sujets DT2 du groupe contrôle était augmenté d'un facteur 6 chez les sujets DT2 sous incrétinothérapie [162].

Au vu de ces résultats alarmants, l'EMA (agence européenne du médicament) a procédé à une réévaluation du risque pancréatique des médicaments de la classe des incrétines et a conclu à l'automne 2013 à une absence d'augmentation du risque de pancréatite ou de cancer du pancréas avec ces thérapies compte des données actuellement disponibles. L'EMA a notamment pris compte les nombreux biais et les limites des travaux de Butler en particulier l'hétérogénéité entre les 2 groupes de sujets DT2 étudiés (différence d'âge, de sexe, de durée de la maladie, de traitements, doute sur l'authenticité d'un DT2 pour certains sujets) mais aussi la rapidité de l'installation et la sévérité des anomalies pancréatiques notifiées chez des sujets DT2 ayant reçu une médication basée sur les incrétines même sur une courte durée, ce qui a laissé perplexe de nombreux experts.

Dans ce contexte, à l'automne 2013 ont été publiées les résultats 2 études prospectives de grande ampleur menées avec la saxagliptine (étude SAVOR) et avec l'alogliptine (EXAMINE) ; ces études qui ont surtout été conçus afin d'étudier le profil de sécurité cardiovasculaire des gliptines comme nous allons le voir au chapitre suivant ont permis néanmoins de rassurer sur le risque pancréatique en ne signalant pas d'augmentation significative de pancréatites aiguës ni de cancer du pancréas avec cependant la limite d'un suivi médian de courte durée (suivi médian de 2,1 années)[163].

Ces données (rassurantes avec la saxagliptine et l'alogliptine) sur le risque pancréatique des gliptines seront complétées à l'avenir par d'autres données attendues, issues d'autres études visant à évaluer le profil de sécurité d'autres gliptines comme la sitagliptine (étude TECOS).

Si l'analyse européenne de l'EMA a permis de conclure en 2013, qu'au vu des données disponibles (après réexamen de l'ensemble des données cliniques et non cliniques) les médicaments de la voie des incretines et donc les inhibiteurs de la DPP-4 n'augmentent pas le risque pancréatique, compte tenu de leur mécanisme d'action, des incertitudes demeurent quant aux effets à long terme de ces médicaments sur le pancréas et une collecte des données relatives à la sécurité des médicaments antidiabétiques est mise en œuvre au travers de l'union européenne ; L'étude SAFEGUARD, financée par la Commission Européenne et menée par le réseau européen des centres de pharmacoépidémiologie et de pharmacovigilance,

explore entre autres le risque de pancréatite médicamenteuse avec les médicaments agissant par la voie des incrétines.

On peut considérer que compte tenu de l'extrêmement faible incidence des effets indésirables pancréatiques, la plupart des très rares pancréatites aiguës ayant une issue favorable, le problème demeure donc le cancer du pancréas car dans les études cliniques le nombre d'événements rapporté est trop faible pour tirer des conclusions définitives, d'où l'intérêt des études en cours de grande taille pour mieux quantifier ce risque.

En pratique en l'état actuel des connaissances sur le profil de sécurité pancréatiques des gliptines, il faut retenir les messages suivants :

- les recommandations d'utilisation de ces médicaments ne sont pas modifiées (information des patients et des professionnels de santé, les mises en garde sur le risque de pancréatite figurent dans les RCP et la notice destinée aux patients).
- éviter de prescrire ces médicaments à des sujets ayant présenté précédemment une pancréatite (aigüe ou chronique), ou aux antécédents familiaux de pancréatite ou de cancer pancréatique.
- Arrêt immédiat des gliptines en cas de pancréatites
- Mais pas de contre-indication en cas d'hypertriglycémie ou de lithiase biliaire
- Inutilité de la surveillance des enzymes amylase et lipase pancréatique sous traitement en l'absence de signe d'appel.

IV-2 Profil de sécurité cardiovasculaire

a) Bénéfices cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs de la DPP-IV

De nombreux travaux se sont intéressés aux mécanismes susceptibles de soutenir les effets bénéfiques des médicaments à effet incrétine ; Ces bénéfices pourraient être médiés par le récepteur du GLP-1, qui est présent dans de nombreux organes, en particulier le cœur, sachant que le GLP-1 a déjà montré les prémices d'effets bénéfiques sur la fonction endothéliale, l'ischémie myocardique et la fonction ventriculaire. Des études ont ainsi montré une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire chez des malades insuffisants cardiaques, diabétiques ou non, après administration d'agoniste du GLP-1. La question est de savoir dans quelle mesure les inhibiteurs de la DPP-4 par leur action sur le GLP1 physiologique peuvent apporter les mêmes bénéfices cardiovasculaires que ceux observés avec les analogues du GLP1. Ceci reste à démontrer chez l'homme mais d'après l'étude de Halter et coll, basée sur des modèles animaux de stress ischémique myocardique, l'administration isolée d'un inhibiteur de la DPP-4 ne permet pas de réduire la zone cardiaque ischémisée contrairement à la perfusion continue de GLP1 [164]; l'effet cardioprotecteur ne

semble donc s'observer que pour des concentrations supra-physiologiques de GLP1 supérieures à celles atteintes avec l'inhibiteur.

Cependant, il reste à savoir si les effets cardiovasculaires des gliptines ne sont médiés que par l'action du GLP1 ou s'ils sont susceptibles d'être indépendants de l'action du GLP1 ; On sait, en effet, que cette enzyme est exprimée dans de nombreux tissus (macrophages, lymphocytes, intestin, etc.) et qu'elle intervient pour réguler l'immunité, l'inflammation, les neuropeptides, etc. Certaines études expérimentales ont mis en évidence des effets des inhibiteurs de DPP-4 sur le développement de l'athérome et l'inflammation, qui paraissent spécifiques de cette classe thérapeutique. Par ailleurs, la DPP-4 est impliquée dans la production des progéniteurs endothéliaux et interviendrait dans les processus de réparation tissulaire. Autant de mécanismes pouvant sous-tendre les bénéfices cardiovasculaires potentiels des gliptines qu'il conviendrait d'explorer plus avant car les données sont encore insuffisantes à ce sujet.

Nous disposons de quelques arguments tirés des évaluations cardiovasculaires incluses dans les études de développement de cette classe thérapeutique. Ces éléments ont été analysés dans le cadre d'une méta analyse qui montre une réduction du risque cardiovasculaire de 50 % comparativement aux autres thérapeutiques orales [165].

En tant que telles ces études n'apportent pas de preuve formelle, pas plus que les études rétrospectives poolées des essais cliniques de chacun des inhibiteurs de DPP-4, qui toutes montrent une tendance positive. Toutefois ces arguments cliniques confortent le rationnel en faveur d'un potentiel effet bénéfique de cette classe thérapeutique basé sur la présence de récepteurs du GLP-1 dans de nombreux tissus cardiovasculaires et des innombrables substrats sur les lesquels les DPP-4 peuvent agir.

b) Données issues des études de morbi-mortalité cardiovasculaire

Depuis le retrait de la rosiglitazone à la fin des années 2000 ,motivé par une augmentation des événements cardiovasculaires, les agences de santé américaine (FDA) et européenne (EASD) imposent désormais que tous les nouveaux antidiabétiques fassent obligatoirement la preuve de leur innocuité cardiovasculaire (exigence de sécurité) dans le cadre de la réalisation d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire spécifiques et ceci avant leur usage généralisé en pratique clinique ou peu après (phase de post – commercialisation). Dans ce, contexte différentes études ont été initiées et notamment dans le cas qui nous intéresse ici avec les inhibiteurs de la DPP-4 ; le but de ces essais spécifiques à long terme (*Outcome trials*), randomisés *versus* comparateurs, actuellement en cours avec des IDPP-4 chez des patients DT2 avec atteinte coronaire et/ou maladie cardiovasculaire confirmées et/ou à haut RCV (risque cardiovasculaire), est d'apporter une réponse définitive sur l'absence de RCV et voire dans l'idéal un bénéfice éventuel des IDPP4 sur la réduction de ce risque, enjeu majeur du traitement du DT2.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble de ces essais initiés avec les IDPP4

ESSAI	iDPP-4 évalué	n patients DT2	Suivi moyen	Fin prévue
TECOS	sitagliptine	14 000	3 à 5 ans	Décembre 2014
SAVOR-TIMI 53	saxagliptine	12 000 à 16 500	5 ans	2014-2015
CAROLINA	linagliptine	6 000	8 ans	Septembre 2018
EXAMINE	alogliptine	5 400+	4 à 5 ans	2e semestre 2014

Deux de ces études (SAVOR et EXAMINE) ayant été interrompues plutôt que prévu, les résultats de l'étude SAVOR et EXAMINE ont été présentés à l'automne 2013 lors du congrès de L'EASD et publiées dans *le New England Journal of Medicine*.

ETUDE SAVOR : Saxagliptine Assessment of Cardiovascular Outcomes Recorded in patients with type 2 Diabetes mellitus [163].

Cet essai a inclus près de 16 500 diabétiques de type 2 âgés de 65 ans en moyenne (HbA_{1c} $8 \pm 1,4$ %, IMC > 31 en moyenne), à haut risque cardiovasculaire, qui ont reçu la saxagliptine (5 mg/j ou moins en cas d'insuffisance rénale) ou un placebo en sus du traitement usuel de leur diabète, les autres thérapeutiques hypoglycémiantes pouvant être ajustées si nécessaire. Ces patients étaient par ailleurs très bien pris en charge pour les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, lipides). L'étude a été interrompue au terme d'une durée médiane de 2,1 ans. Le critère de non-infériorité est clairement atteint par la saxagliptine sur le critère primaire (mortalité CV, IDM non fatal, AVC non fatal) ; ce critère primaire est survenu dans les mêmes proportions dans les 2 groupes : 7,3% pour le groupe saxagliptine et 7,2% dans le groupe contrôle (RR de 1 IC95% 0,89-1,12 et $p \leq 0,001$ pour la non –infériorité).

De même l' HbA_{1c} est plus basse dans le groupe traité par la saxagliptine. Il n'apparaît pas de différence significative concernant aucun des critères entrant dans le critère composite primaire. Aucune différence n'apparaît en fonction de l'âge, du sexe, de l'existence d'une maladie vasculaire ou de la fonction rénale. Les patients sous saxagliptine ont même tendance à voir leur micro albuminurie moins progresser que les patients sous placebo. On note toutefois davantage d'hypoglycémies dans le groupe saxagliptine, nécessitant rarement une hospitalisation.

De manière inattendue et pour l'instant inexpliquée, une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère entrant dans le critère secondaire) a été observée chez les patients du groupe saxagliptine (3,5 vs 2,8 % ; $p = 0,007$) ; cet excès de risque pourrait s'expliquer par l'inclusion de diabétiques initialement à risque clinique d'insuffisance cardiaque ou ayant un BNP (Brain Natriurétique Peptide) élevé, d'autant qu'aucun signal de risque d'insuffisance cardiaque n'a jamais été observé dans les essais cliniques de la saxagliptine, ou d'une autre gliptine. Ce signal n'est pas une démonstration suffisante du risque d'insuffisance cardiaque mais soulève la nécessité de plus amples investigations pour essayer de l'expliquer car nous ne savons pas par quel mode d'action les

gliptines pourrait favoriser l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque. Une analyse complémentaire des cas d'insuffisance cardiaque survenus sous saxagliptine, réalisée par les investigateurs de l'étude et publiée dans *Circulation* [166] a constaté que le sur risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est à son maximum dans les 12 premiers mois de traitement par la saxagliptine et qu'il disparaît après 12 mois.

Tout ceci souligne le fait que l'insuffisance cardiaque est un critère très important dans l'évaluation de la sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques alors que jusqu'à présent peu d'essais prospectifs se sont intéressés à la survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques.

Si Globalement, l'étude SAVOR-TIMI 58 est donc rassurante du point de vue cardiovasculaire cependant il faut souligner que la saxagliptine n'apporte pas de bénéfice en terme de réduction du risque cardiovasculaire puisqu'elle ne s'est pas montrée supérieure au placebo sur le critère principal d'évaluation ; ce constat doit être toutefois nuancé par le fait que l'étude SAVOR n'a comporté qu'un suivi de 2 ans ce qui est une courte durée pour évaluer l'effet bénéfique d'un traitement sur le long terme (surtout pour l'étude d'un bénéfice cardiovasculaire dans le contexte du DT2).

ETUDE EXAMINE : Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptine versus Standard of care in patients with type 2 Diabetes mellitus and acute coronary syndrome [167].

Cette étude clinique en double aveugle randomisée contrôlée au placebo a été réalisée avec l'allogliptine, un inhibiteur de la DPP4 non disponible en France début 2015 mais possédant une AMM européenne. L'étude a concerné environ 5000 patients DT2 ayant présenté un SCA (syndrome coronarien aigu) récent dans les 15 à 90 jours avant la randomisation et les autres facteurs de risque étaient traités ; le critère principal d'évaluation était la mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC non fatal et il s'agit d'une étude de non-infériorité dont la durée médiane de suivi réelle a été de 1,5ans. Examine a atteint son objectif primaire c'est-à-dire que l'allogliptine n'est pas inférieure au placebo sur le critère principal d'évaluation (global mais aussi par rapport à chaque composants de ce critère) avec ; il n'y a donc pas de surrisque cardiovasculaire avec l'allogliptine mais comme dans SAVOR, aucun bénéfice cardiovasculaire n'a pu être montré avec cette gliptine ; il faut noter qu'il n'y a pas de différence au niveau de l'hypoglycémie entre les 2 bras de cette étude et fait important, on ne retrouve pas dans EXAMINE à la différence de SAVOR d'augmentation des cas d'insuffisance cardiaque (critère non pré spécifié dans EXAMINE) ; ainsi à l'issue des résultats de ces 2 études, des incertitudes persistent quant à la sécurité des gliptines vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque car à l'heure actuelle il n'existe pas de rationnel physiopathologique permettant d'en comprendre le mécanisme ni d'explications à la différence de risque observée à priori entre la saxagliptine et l'allogliptine.

D'autre part si elles apportent des renseignements importants à priori rassurants sur l'innocuité cardiovasculaire globale (sur le risque d'IM et d'AVC) satisfaisant ainsi les exigences de sécurité des agences de santé mais aussi sur l'innocuité pancréatique pour 2 des inhibiteurs de la DPP4, il y a une déception concernant

l'absence de preuve de l'amélioration du pronostic cardiovasculaire et même s'il est possible que le temps d'exposition à la saxagliptine et à l'alogliptine dans les études n'ait pas été suffisant pour démontrer un éventuel bénéfice cardiovasculaire.

Néanmoins le débat concernant la sécurité cardiovasculaire des gliptines est loin d'être clos car la FDA a initié début 2014 une procédure d'évaluation du risque d'insuffisance cardiaque chez les patients DT2 traités par la saxagliptine mais aussi une réévaluation des données disponibles concernant l'alogliptine. Les conclusions de cette réévaluation des 2 gliptines par les experts de la FDA au Printemps 2015, ont amené cette dernière à conclure à une possible majoration du risque d'insuffisance cardiaque pour la saxagliptine et à demander à ce que la mention de ce risque figure clairement dans le RCP de cette gliptine (Onglyza®, AstraZeneca/Bristol-MyersSquibb) et dans ceux des combinaisons médicamenteuses qui en contiennent (Komboglyze®). De plus, cette information sur le risque d'insuffisance cardiaque devra s'étendre aussi au RCP de l'alogliptine (Vipidia®, Takeda), pour laquelle le risque d'insuffisance cardiaque, non recherché n'a pas été démontré mais certains experts de la FDA considèrent que les données concernant ce risque cardiovasculaire ne sont pas suffisantes pour être rassurantes pour l'alogliptine [168].

Ainsi si certains experts pensent que la prudence doit rester de mise concernant le risque d'insuffisance cardiaque des inhibiteurs de la DPP-4 pensant qu'il pourrait s'agir d'un problème plus large de la classe thérapeutique des gliptines, d'autres experts comme les auteurs d'une étude sur l'alogliptine publiée récemment dans le Lancet ne partagent pas les mêmes inquiétudes que la FDA et ont une conclusion positive en estimant que l'alogliptine n'augmente pas le risque d'événements liés à l'insuffisance cardiaque après la réévaluation des données issues de l'étude EXAMINE mais ils n'expliquent pas la différence qui demeure entre la saxagliptine et l'alogliptine concernant ce risque d'insuffisance cardiaque [169].

Dans ce contexte, il est plus que jamais nécessaire d'obtenir des données sur le profil de sécurité cardiovasculaire des autres gliptines et c'est pourquoi les résultats d'autres études effectuées avec d'autres inhibiteurs de la DPP4 chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire sont très attendus et notamment très prochainement, les résultats de l'étude **TECOS** (A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Mono- or Dual Combination Oral Antihyperglycemic Therapy). Celle-ci a pour but d'évaluer la sitagliptine versus placebo sur un critère combiné primaire de non infériorité portant sur la survenue d'événements CV suivants : décès CV, infarctus non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable.

Si les résultats complets de l'étude TECOS menée sur près de 15000 patients sur un suivi moyen de 3ans ne seront pas publiés avant juin 2015 lors du congrès de l'ADA, au mois d'avril 2015 dans un communiqué les responsables de l'étude ont déjà annoncé que la sitagliptine avait atteint le critère primaire de non infériorité et ils ont aussi notifié l'absence de sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la sitagliptine (critère secondaire de jugement de TECOS). Ainsi l'analyse approfondie des données de l'étude TECOS mais aussi celle d'autres études en cours comme l'étude **CAROLINA** (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus

Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) qui elle évalue la Linagliptine versus un sulfamide hypoglycémiant, va permettre de confirmer ou d'infirmer l'innocuité cardiovasculaire de cette classe thérapeutique. Ceci pourrait à l'avenir remettre en question la place actuelle des IDPP4 dans les recommandations françaises du traitement du DT2 en ne privilégiant plus les sulfamides en première intention lorsqu'une bithérapie devient nécessaire.

En attendant d'obtenir des conclusions plus précises concernant le risque d'insuffisance cardiaque, aucunes limitations spécifiques sur l'utilisation en pratique des inhibiteurs de la DPP-4 ne sont nécessaires actuellement ; on peut dire que les recommandations générales de surveiller les signes et symptômes d'apparition d'une insuffisance cardiaque chez tous les patients diabétiques sont d'autant plus utiles dans le contexte d'un traitement par inhibiteur de la DPP-4.

Etant donné qu'à elle seule, la baisse de la glycémie parvient difficilement à montrer sa capacité à réduire les complications cardiovasculaires du diabète, Dès aujourd'hui les nouveaux antidiabétiques tels que les IDPP4 sont confrontés à un défi : démontrer en plus de leur innocuité cardiovasculaire, qu'ils ont un impact positif sur la réduction des complications cardiovasculaires du diabète.

V) Discussion sur le potentiel de préservation de la masse beta cellulaire du pancréas par les IDPP4

Comme nous l'avons vu au chapitre de la physiopathologie, on constate dans le DT2 un déficit de la masse β -cellulaire pancréatique, vraisemblablement à la suite d'une apoptose des cellules β . Ce défaut de plasticité du pancréas endocrine c'est-à-dire ce défaut d'adaptation à long terme de la sécrétion d'insuline en fonction des besoins de l'organisme pour maintenir l'homéostasie glucidique contribuera à la mise en place de l'hyperglycémie chronique.

Sur la base de données in vitro (sur des îlots β pancréatiques humains) et in vivo (sur des modèles animaux de rongeurs rendus diabétiques), il a été démontré que l'hormone incrétine GLP1 était capable d'augmenter la réplication (par mitose) de cellules β et la différenciation de cellules précurseurs de cellules β (néogénèse), et d'inhiber leur apoptose, ceci conduisant à restaurer la masse β cellulaire [170].

Ces éléments concourent à renforcer l'idée que les médicaments qui agissent sur l'axe incrétine, qu'il s'agisse des incrétino-mimétiques/analogues du GLP-1 ou des inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), ont au moins un certain potentiel pour restaurer la masse β -cellulaire chez les personnes atteintes de diabète.

Les données observées chez les rongeurs avec le GLP1 ont aussi été constatées avec les analogues du GLP1 et dans le cas qui nous intéresse ici les IDPP4 comme par exemple la vildagliptine chez des rats [171]. Cependant la transposition de ces effets observés chez le rongeur au cas de l'Humain atteint de diabète reste un sujet de débats, et il sera vraisemblablement difficile de démontrer que les analogues du

GLP-1 et les IDPP4 induisent une prolifération β -cellulaire détectable chez l'Homme. En effet si un essai clinique mené avec la linagliptine chez l'homme a pu démontrer que cette gliptine améliore les marqueurs de la fonction β cellulaire (évaluation HOMA B et du rapport proinsulin /insuline) par rapport à des sujets diabétiques traités par un placebo ou d'autres ADO, une méta-analyse d'essais cliniques menés avec la sitagliptine a conclu que celle –ci n'améliore pas de façon significative ces même marqueurs de la fonction β cellulaire en comparaison d'autres ADO [172].

Il faut être conscient du fait qu'il va falloir du temps (plusieurs années) pour détecter un effet positif potentiel sur la masse β cellulaire des thérapies basées sur le GLP1 et donc des IDPP4. En effet si des études récentes sur des tissus pancréatiques humains apportent des éléments tendant à montrer qu'il existe une réplication β -cellulaire jusque tard dans la vie, la vitesse de renouvellement des cellules β chez l'Homme adulte est extrêmement lente. L'effet protecteur des inhibiteurs de la DPP-4 sur la cellule β n'est pour l'instant pas démontré et aucune étude testant réellement la durabilité de leur activité anti hyperglycémiant n'est disponible aujourd'hui.

CONCLUSION

Les inhibiteurs de la DPP-IV ou gliptines sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 depuis presque une décennie maintenant et ils ont déjà leur place dans les recommandations officielles de la stratégie thérapeutique depuis 2013. De par leur mécanisme d'action original ciblant la voie de signalisation des incrétines, ils représentent une innovation permettant d'envisager une amélioration de la prise en charge des patients diabétiques.

Si leur efficacité hypoglycémiante est plus ou moins équivalente à celle des autres thérapeutiques hypoglycémiantes, leur principal avantage résulte d'une grande maniabilité en pratique clinique de part une administration par voie orale mono ou bi quotidienne, indifféremment des repas sans titration de la dose ; leur mode d'action gluco-dépendant n'entraîne pas de risque d'hypoglycémie (contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes), de plus ils n'épuisent pas la fonction sécrétoire insulinaire du pancréas et semblent stabiliser le poids des patients diabétiques. Ils semblent à l'heure actuelle peu impliqués dans la survenue d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives, ce qui n'est pas négligeable dans la mesure où la prise en charge du diabète de type 2 nécessite une poly médication fréquente ; de plus les gliptines possèdent un profil de tolérance à court terme favorable.

Leur marge thérapeutique large et leur manipulation sécurisée les rend particulièrement intéressants pour le traitement des patients âgés et ceci d'autant plus qu'aucune adaptation posologique n'est requise dans cette population ; de même les patients insuffisants rénaux peuvent également bénéficier des inhibiteurs de la DPP-IV mais dans ce cas sous réserve d'une adaptation des doses utilisées

Ainsi les qualités de l'ensemble des gliptines constituent des facteurs favorisant d'une bonne observance du traitement antidiabétique souvent difficile à obtenir et surtout à maintenir au fil du temps.

Cependant, un certain nombre d'incertitudes demeurent concernant ces médicaments et il faut souligner l'existence de points d'ombre qui persistent notamment sur l'implication des gliptines sur la survenue d'effets secondaires graves à plus ou moins long terme : infections (à priori négligeable), le plus préoccupant actuellement étant le risque d'une atteinte pancréatique avec une possible incidence accrue de pancréatite aiguë mais surtout d'inflammation chronique silencieuse et de cancérogenèse pancréatique ; même si certaines données récentes d'études observationnelles se sont révélées rassurantes quant à ce risque pancréatique, nous sommes encore dans l'attente des résultats d'études en cours à grande échelle, lesquelles associées au programme de pharmacovigilance pourront permettre d'affirmer ou d'infirmer la responsabilité des gliptines dans la survenue de ces événements.

De plus, les données d'efficacité actuellement disponibles concernant les gliptines ne portent que sur leur efficacité hypoglycémiante déterminée dans les études cliniques par une réduction moyenne de l'HbA1c de l'ordre de 0,7%, sans aucune preuve de leur efficacité dans la réduction de la morbi mortalité à long terme liée au diabète de type 2 même si les résultats attendus d'essais cliniques en cours visant à démontrer que les gliptines peuvent entraîner une diminution des complications cardiovasculaires, pourraient en confirmant cette hypothèse, apporter un avantage majeur à cette classe thérapeutique.

En conclusion on peut dire que les inhibiteurs de la DPP-IV ont une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 car il ne faut pas oublier que cette pathologie est hétérogène , évolutive et que les difficultés concrètes auxquelles sont confrontés les praticiens et les patients au quotidien dans la gestion de la maladie (inefficacité d'une monothérapie, intolérance, contre-indications des ADO les plus anciens) peuvent justifier l'utilisation de nouvelles options thérapeutiques telles que les gliptines qui peuvent être testées en seconde intention après les ADO les plus anciens ou en association à ces derniers car au vu des données accumulées (efficacité , tolérance) elles se sont révélées être des alternatives crédibles dans le traitement du DT2 à différents stades de la maladie.

En effet, ils permettent d'individualiser le traitement chez un certain nombre de patients fragiles présentant des comorbidités importantes associées au DT2, en limitant le risque d'hypoglycémie par exemple, mais ils n'ont pas révolutionné le traitement du diabète et ne peuvent prétendre actuellement se substituer aux traitements ADO plus anciens et ceci en raison d'un manque de recul suffisant pour confirmer un profil de sécurité à long terme satisfaisant même si sur ce point précis on peut aujourd'hui préciser qu'au vu de l'analyse récente de résultats d'essais cliniques , on peut raisonnablement penser que les inhibiteurs de la DPP-IV possèdent une sécurité d'utilisation sur le plan cardiovasculaire avec une absence d'effets délétères vasculaires. En revanche il n'y a pas actuellement d'effets cliniques bénéfiques prouvés sur la réduction du risque cardiovasculaire du patient diabétique de type 2.

De plus, il est indéniable que dans certains pays comme la France, des considérations socio-économiques liées au prix relativement élevé de ces médicaments récents interviennent dans le fait qu'ils ne sont pas recommandés en première intention du traitement hypoglycémiant du diabète de type 2.

Afin de vérifier si cette approche thérapeutique peut s'imposer à l'avenir comme un traitement majeur du DT2, il apparaît nécessaire de renforcer la mise en place d'études prospectives de grande taille de puissance et de durée suffisamment longue pour tenter de déterminer leur capacité à diminuer la morbidité sur le long terme des patients diabétiques de type 2 et de préciser leur profil de tolérance au fil du temps notamment le risque de survenue de processus cancéreux ; l'obtention de données d'un niveau de preuves suffisant issues de ces études est un enjeu majeur pour permettre d'établir si la balance bénéfice risque de cette classe thérapeutique est suffisamment satisfaisante afin de conforter et de justifier l'utilisation dans la pratique clinique quotidienne des inhibiteurs de la DPP-IV.

ANNEXES

ANNEXE1

Points de repères sur l'hémoglobine glyquée : HbA1c

- Définition

L'hémoglobine glyquée HbA1c est le paramètre de référence pour le suivi de l'équilibre glycémique des patients atteints du diabète de type 2.

C'est un marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique : il reflète le niveau de la glycémie sur les 120 jours précédents, correspondant à la durée de vie des globules rouges ; l'HbA1c est la fraction la plus abondante (80%) et la mieux caractérisée de l'hémoglobine glyquée, elle résulte de la fixation non enzymatique, lente et irréversible de glucose (ou d'autres oses) sur l'hémoglobine pendant toute la durée de vie des hématies. Lors de la formation de l'hémoglobine glyquée, Le glucose se fixe sur l'extrémité N-terminale des chaînes bêta de l'hémoglobine AO (extrémité N-terminale d'une valine d'une chaîne bêta de globine pour l'HbA1c) ; son taux est directement proportionnel à la concentration de glucose dans le sang et il est indépendant des variations journalières de la glycémie et il n'est pas affecté par l'exercice physique ni par le jeûne.

En raison du renouvellement permanent de la population des hématies, le dosage de l'HbA1c sur un prélèvement sanguin effectué à un moment donné fournit une intégration de l'équilibre glycémique global sur une période de 2 à 3 mois qui précède la prise de sang. En effet les taux plasmatiques de glucose les plus récents influencent plus fortement le taux d'HbA1c et ainsi les glycémies des 30 derniers jours avant son dosage sont responsables de 50% de sa valeur, alors que les taux de glucose datant des 90 à 120 jours précédents ne sont responsables que de 10% de sa valeur [9].

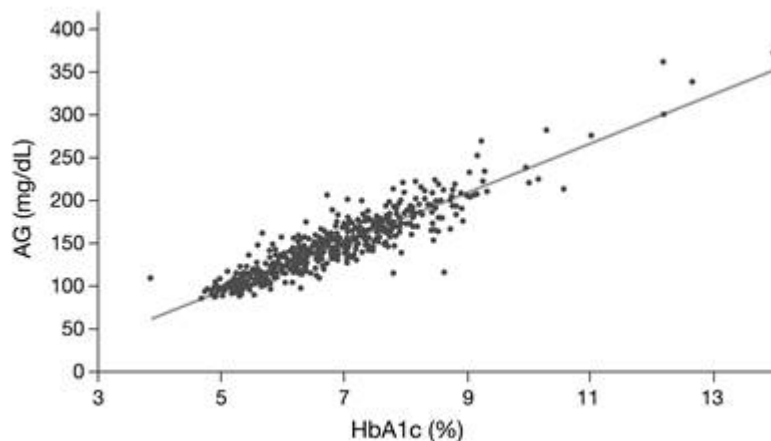
- Dosage

Aujourd'hui les méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée sont spécifiques de l'HbA1c, le résultat est exprimé en pourcentage d'hémoglobine totale mais aussi plus récemment en mmol par mole d'hémoglobine. Ce dosage s'effectue par HPLC (chromatographie en phase liquide haute pression) qui est aujourd'hui la méthode de référence notamment en France. D'un point de vue pratique le dosage de l'HbA1c doit être effectué tous les trimestres pour donner le reflet de l'équilibre glycémique sur la période normalement couverte par le dosage.

ANNEXE1

- Pourquoi suivre l'HbA1c ?

Des études ont mises en évidence un rapport entre les glycémies moyennes et le taux d'HbA1c [10].



AG : average glucose (glycémie moyenne) ;

Equation de régression AG (mg/dl)= 28,7 X HbA1c% -46,7.

Figure 1 d'après Nathan D and all *Diabetes Care*. 2008;**31**(8):1473-8

Chez les sujets diabétiques le lien entre le taux d'HbA1c et les complications cliniques du diabète (cardiovasculaires, microvasculaires) a été établi notamment grâce aux études prospectives telles que l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [11].

Cette étude portant sur des patients diabétiques de type 2 a montré qu'une élévation de 1% du taux d'HbA1c est associée à augmentation de 21% des décès cardiovasculaires et de 37% des complications micro vasculaires ; ces données établies à la fin des années 90, ont ensuite été confirmées dans d'autres travaux comme l'étude de Selvin (Ann Int Med 2004) qui met en évidence une augmentation de 18% des événements cardiovasculaires pour un point d'HbA1c.

Ainsi , l'HbA1c étant un facteur prédictif des complications du diabète, on peut comprendre tout l'enjeu du suivi de ce paramètre pour la surveillance du patient diabétique : en effet l'objectif du traitement du diabète est de prévenir et de ralentir l'apparition et l'évolution des complications afin de réduire la morbi mortalité de la pathologie ;ainsi le contrôle de l'hyperglycémie est l' un des éléments fondamental dans le traitement du diabète de type 2 (ce point précis sera développer au chapitre des complications et objectifs du traitement). Dès lors, l'hémoglobine glyquée en tant que reflet des glycémies moyennes sur un temps donné, permet de surveiller l'efficacité du traitement hypoglycémiant du diabète (efficacité du traitement pharmacologique mais aussi de l'ensemble des autres mesures hygiéno- diététiques ainsi que l'observance du patient).

ANNEXE 2

Dépistage des complications et suivi clinique du patient DT2

Dépistage des complications microangiopathiques dans le DT2 (Beer.S.revue medicale suisse : prévenir les complications du diabète de type 2 : des recommandations based-medicine à la réalité patient –based juin 2005 n° 3022)

	Quand	Comment
Néphropathie	• Lors du diagnostic de diabète de type 2 • Annuellement si normal - Répéter dans un délai de 3 à 6 mois si pathologique pour poser le diagnostic d'albuminurie	• Mesure du rapport albumine/créatinine (A/C) sur un spot de la 2^e urine du matin 2/3 examens pathologiques dans un délai de 3-6 mois
Rétinopathie	• Lors du diagnostic de diabète de type 2 • Annuellement si normal • Aux six mois ou en fonction des indications de l'ophtalmologue si présence d'une rétinopathie	Examen du fond d'œil dilaté par un ophtalmologue
Examen podologique	• Lors du diagnostic de diabète de type 2 • Annuellement en absence de troubles sensitifs • Contrôle bi-annuel en présence de troubles sensitifs • Contrôle trimestriels en présence de trouble sensitif avec atteinte vasculaire ou déformation orthopédique. - Contrôles mensuels ou à chaque consultation lors d'antécédents de mal perforant	• Evaluation de la qualité des phanères, recherche des pous périphériques, observation des zones d'hyperappuis, de kératose et des déformations orthopédiques. - Recherche des mycoses interdigitales et des onychomycoses • Evaluation des chaussures du patient • Tester la pallesthésie avec le diapason • Tester la sensibilité sur les principaux points d'appuis plantaires avec le monofilament de 10 g de Semmes-Weinstein

Il faut souligner que le dépistage de la rétinopathie peut aussi s'effectuer par le rétinographe.

A chaque consultation	Trimestriel	Annuel	Autres
• Poids • PA • Intervention tabac • Intervention activité physique • Examen podologique si antécédent de mal perforant	• HbA1c • Examen podologique si présence d'une neuropathie	• Bilan lipidique • Contrôle du fond d'œil en absence de rétinopathie connue • A/C • Clairance calculée à la créatinine • Examen podologique si absence d'antécédent de mal perforant et absence de neuropathie	• Consultation diététique dès le diagnostic, puis en fonction des besoins • Dépistage de la cardiopathie ischémique tous les trois ans ou en fonction des autres FRCV et de la clinique • Dépistage de l'artériopathie périphérique en fonction des autres FRCV et de la clinique

Suivi du diabète et de ses complications (source Revue médicale Suisse n° 3022 juin 2005)

ANNEXE 2

Dépistage des complications et suivi clinique du patient DT2

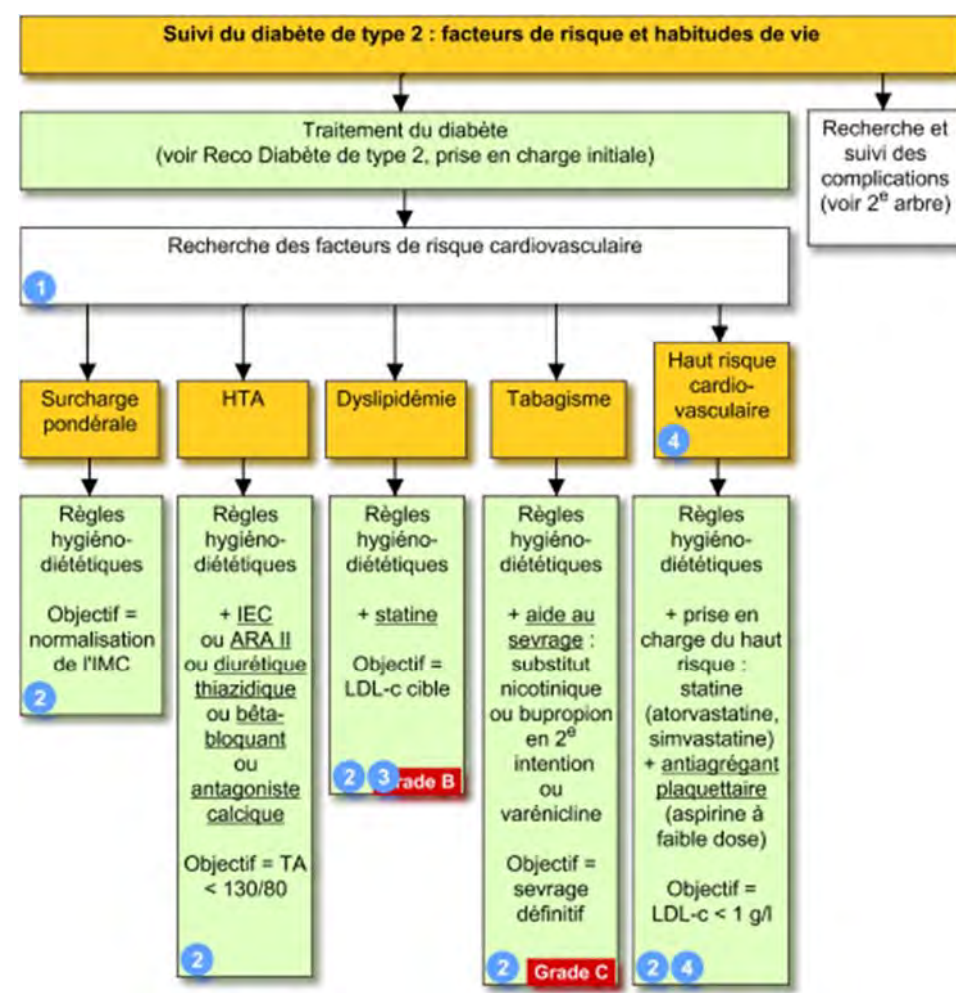
Indications de dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse selon l'ALFEDIAM (association de langue française pour l'étude du diabète et de maladies métaboliques) et la SFC (société française de cardiologie)

(Source : J, Valensi P, Vanzetto G, et al. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique : recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. Arch Mal Cœur Vaiss 2004;97:338-54 et Diabetes Metab 2004;30:3S3-18.,)

- Diabète de type 2 et âge > 60 ans ou durée de diabète > 10 ans et au moins deux facteurs de risque traditionnels suivants :
 - Dyslipémie avec cholestérol total > 6,5 mmol/l et/ou LDL > 4,1 mmol/l, HDL < 0,9 mmol/l, triglycérides > 2,2 mmol/l et/ou traitement hypolipémiant
 - Pression artérielle > 140/90 mmHg ou traitement hypotenseur
 - Tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans
 - Accident cardiovasculaire majeur avant 60 ans dans la parenté du premier degré
- Diabète de type 1 et âge > 45 ans et durée du diabète > 15 ans et au moins deux autres facteurs de risque traditionnels
- Diabète de type 1 ou 2 (indépendamment de l'âge et des facteurs de risque) et artériopathie des membres inférieurs ou athérome carotidien ou protéinurie
- Diabète de type 1 ou 2 (indépendamment de l'âge) et microalbuminurie et au moins deux facteurs de risque traditionnels
- Reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire de plus de 45 ans

ANNEXE 3

Diagramme de la prise en charge des facteurs de risque associés au diabète de type 2 (en dehors de la prise en charge de l'hyperglycémie)



SOURCE : RECOS DIABETE VIDAL ON LINE MAI 2013

Le Haut risque cardiovasculaire :

Il est défini par la présence d'un des éléments suivants : maladie coronaire avérée (angor stable ou instable, revascularisation, IDM clinique ou silencieux), maladie vasculaire (AVC ischémique, artériopathie périphérique stade II ou supérieur), néphropathie, HTA avec une PAS ≥ 180 mm Hg, ou 2 autres FDR cardiovasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS. Thème de santé : le diabète ; Aide- mémoire n° 312 ; Octobre 2013.
- [2] Pr Halimi Serge, Le diabète de type 2 corpus médical, faculté de médecine de Grenoble ; Avril 2003.
- [3] Diabète de type 2 chez l'enfant : une émergence parallèle à celle de l'obésité
Congrès Hebdo Le Quotidien du médecin n°7817 Octobre 2005.
- [4] Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G.
Latent auto-immune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. Diabetes. 2005 Dec;54 Suppl 2:S68-72.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications . Geneva: WHO; 1999
- [6] Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus ADA
Diabetes Care 2010 Vol (33) : 62-9.
- [7] Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults.
N Engl J Med 2010;362:800-811
- [8] Benett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA 1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes : A systematic review. Diabet Med 2007;24:333-43.
- [9] Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein D
Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): analysis of glucose profiles and HbA 1c in the Diabetes Control and Complications Trial.
Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):275-8.
- [10] Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine R. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31(8):1473-8
- [11] United Kingdom Prospective Diabetes Study ; Lancet 1998 ; 352.
- [12] Grimaldi A. Traité de diabétologie, 2 Édition. Ed. Médecine- Sciences, Flammarion, janvier 2009.
- [13] Druet C, Bourdel-Marchasson I, Weill A et al.
Le diabète de type 2 en France : épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. Entred 2007. Presse Med. 2013 ; 42: 830-38.

- [14] Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8) : 1866-71.
- [15] Gauthier JF Hopital Saint- Louis Paris. Traitement du Diabète de type 2, une approche physiopathologique. Article du Quotidien du médecin n° 8238 octobre 2007
- [16] Bergsten P, Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000 ; 16 : 179-91.
- [17] Girard J Institut Cochin, département endocrinologie
Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2
Médecine des maladies métaboliques- mars 2008 suppl (1) : s 16- 19.
- [18] Guillausseau P-J Hopital Lariboisière. Insulinosécrétion et diabète de type 2
Médecine des maladies métaboliques- mars 2008 suppl (1) : s 21-24.
- [19] U.K. Prospective Diabetes Study Group U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes November 1995 44:1249-1258;*
- [20] Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR.
The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):263-9.
- [21] Romon I, Jouglé É, Weill A et al. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine – Étude Entred 2001. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2009;42-43:469-72.
- [22] Ricci P, Blotière PO, Weill A et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2010;42-43:425-31.
- [23] SFEndocrino (Société Française d'endocrinologie) item 233-C – Complications dégénératives et métaboliques du diabète.
- [24] Aspects cliniques et diagnostiques des coronaropathies du diabétique
Diabetes & Metabolism Vol 27, N° 5 - novembre 2001 pp. 24.
- [25] Rouzaud JF. Complications du diabète sucré ; module G LE DIABETE (1998-1999). Université P Sabatier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse.
- [26] Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321 :405-412 ;

- [27] Gourdy P Dcem3 module Diabétologie ; Rétinopathie Diabétique
<http://www.medecine.ups-tlse.fr>.
- [28] UK Prospective Diabetes Study UKPDS group, Lancet 1998 ; 342 : 837-43
- [29] Decker M. Fonction rénale et diabète : Actualités
Diabétologie Pratique (article mis en ligne le 1/06/2012).
- [30] Gaede P et coll. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study.
Lancet 1999 ; 353:617-22.
- [31] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier R, et al. Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Épidémiol Hebd (BEH) 2009;42-43:450-5.
- [32] Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Recommandations de l'ANAES. Diabetes Metab 1999;25(Suppl.2):1-64.
- [33] O. IONESCU, CH Yves Le Foll, Saint-Brieuc Diabète et parodontite
Diabétologie Pratique publié en ligne le 01/05/2009.
- [34] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer 2009;16:1103-23.
- [35] Romon I, Jouglé É, Weill A et al. Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine – Étude Entred 2001. Bull Épidémiol Hebd (BEH) 2009;42-43:469-72.
- [36] Giovannucci E, Harlan DM, et coll, Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010 Jul;33(7):1674-85.
- [37] L. MONNIER*, C. COLETTE*, E. RENARD**, * Institut universitaire de recherche clinique, Montpellier ** Département d'endocrinologie, maladies métaboliques, nutrition, Hôpital Lapeyronie, Montpellier ; Diabète, insuline et cancer - Triumvirat fortuit ou relation entre trio de coupables ? Article Revue Diabétologie Pratique (mars 2011).
- [38] Philippe Chanson, José Timsit, Bernard Charbonnel Données actualisées de l'UKPDS : implications pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2 Médecine thérapeutique / Endocrinologie -Volume 2, issue 3, Mai - Juin 2000 (pages 207-16).
- [39] Holman RR et coll 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes ; N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
- [40] Charbonnel B, Université de Nantes. Diabète de type 2 : faut-il revoir nos objectifs glycémiques ? Diabétologie Pratique Publié le 1 Fév 2012.

- [41] Gaede P et coll, Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.
- [42] Pedersen O. Dekker M. La suite de STENO 2. Le Quotidien du Médecin Edition spéciale Congrès ADA 2008 ; Le diabète dans tous ses états.
- [43] Bonnet F, Rennes Quels objectifs pour la prévention cardiovasculaire des diabétiques en 2012 ? Diabetologie Pratique Février 2012 ;
- [44] Colhoun HM, Betteridge DJ et coll ; Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
- [45] Mancia, G., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens, 2009. 27(11): p. 2121-58.
- [46] Mancia G, Laurent S et coll. REEVALUATION des RECOMMANDATIONS EUROPEENNES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE : Un document du groupe de travail de l'ESH. Journal of Hypertension 2009, 27:2121-2158.
- [47] Véricel E, Januel C, et coll. Diabetic patients without vascular complications display enhanced basal platelet activation and decreased antioxidant status. Diabetes 2004 Apr;53(4):1046-51.
- [48] Wing RR et coll ; Long term effects of modest weight loss in type 2 diabetic patients Arch Intern Med 1987 ; 147 : 1749- 1753 ;
- [49] Boule NG, Kenny GP, Haddad E et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46:1071-81.
- [50] Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, et al. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:115-23.
- [51] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001;108:1167-74.

[52] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 12 : 854-65.

[53] Stades AM, Heikens JT, Holleman F, et al. Metformin – current restrictions should be alleviated. J Intern Med 2004;256:358.

[54] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD.

.Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients.

BMJ. 2005 Jun 4;330(7503):1304-5.

[55] Communiqué de l'Afssaps 11/07/2011 - MED 11/A33/B23 - Spécialités pharmaceutiques contenant de la pioglitazone - Laboratoire TAKEDA - Retrait  11/07/2011 - MED 11/A33/B23 -

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Specialites-pharmaceutiques-contenant-...>

[56] Communiqué de l'Afssaps 03/11/2010 - MED 10/A 29/B 21 - AVANDIA et AVANDAMET - Laboratoire GSK - Retrait de tous les lots  <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/AVANDIA-et-AVANDAMET-Laboratoire-GSK-R...>

[57] Lebovitz HE. Therapy for diabetes mellitus and related disorders, 3rd ed. Alexandria (Virginia) : American Diabetes Association, 1998 ; 160-70.

[58] Tchobrowsky G, Slama G, Assan R, et al. Traité de diabétologie. Paris : Ed. Pradel, 1990 713-26.

[59] Monami M, Balzi D et coll. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality

Diabetes Metab Res Rev. 2007 Sep;23(6):479-84.

[60] Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 diabetes : An update. Clin Diabetes 2005;23:64. 21.

[61] Schramm TK, Gislason GH, et coll ; Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011 Aug;32(15):1900-8.

[62] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab 1986 ; 63 : 492-8

- [63] Kieffer TJ, Habener JF. The glucagons-like peptides. Endocr Rev1999 ; 25 : 876-913.
- [64] Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose- dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase-4. Endocrinology 1995 ; 136 : 3585-96.
- [65] Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic glucagons-like peptide receptor expression in glucagons-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. Diabetes1997 ; 46 : 785-91.
- [66] Xu G, Stoffers DA, Habener et coll Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes. 1999 Dec;48(12):2270-6.
- [67] Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2005 ; 31 Diabetes Metab 2005 ; 31 :233-42
- [68] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007 May;132(6):2131-57.
- [69] Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89 (6) : 3055-61
- [70] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et col Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation. 2004 Mar 2;109(8):962-5.
- [71] Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2005 ; 31 : 233-42.
- [72] Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1993 ; 36 : 741-4.
- [73] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-705.

[74] Amori RE, Lau, J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.

[75] DEKER.M. Congrès de la SFD Quelle stratégie d'intensification après insuffisance de la basale ? Diabétologie Pratique ; publié le 15 juin 2013.

[76] Verge D, López X. Impact of GLP-1 and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Curr Diabetes Rev. 2010 Jul;6(4):191-200.

[77] Hanefeld M, Cagatay M et al Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J. 2004 Jan;25(1):10-6.

[78] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

[79] Druet C , Bourdel-Marchasson I, Weill A et al. Le diabète de type 2 en France : épidémiologie, évolution de la qualité de la prise en charge, poids social et économique. Entred 2007. Presse Med. 2013 ; 42: 830-38.

[80] Homan RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.

[81] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361;18:1736-47.

[82] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008;81:184-9.

[83] Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med 2012; 367:319-328 July 26, 2012.

[84] Sandrine-Berthon B. Éducation thérapeutique : de quoi s'agit-il ? In : Éducation thérapeutique : concepts et enjeux. ADSP 2009 ; 66 : 10-15.

[85] Pr Halimi, Pr Benhamou, Debaty I, et al ; Evaluation d'un programme éducatif avec accompagnement téléphonique chez des patients diabétiques de type 2 : Faisabilité et perspectives. Journal du DELF Diabète Education de Langue Française ; Spécial congrès Février 2009 ; p 5-8.

[86] Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013 ; 369 : 145-54.

[87] Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Investigational Drugs January 2003, Vol. 12, No.1, Pages 87-100.

[88] Gorrell MD. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. Clin Sci (Lond). 2005;108:277-292.

[89] LARGER E Mécanisme d'action des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV realites-cardiologiques.com.

[90] Daniel J. Drucker, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* June 2007 vol. 30 n°6 : 1335-1343.

[91] Brown NJ et coll. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema ; Hypertension. 2009 Sep;54(3):516-23.

[92] Lankas GR, Leiting B Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes.* 2005 Oct;54(10):2988-94.

[93] Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review ; *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 7–18, 2011.

[94] Tahrani, AA, Piya MK, Barnett AH : Saxagliptin a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Advances in therapy* 2009 ; 26(3):249-262.

[95] Thomas L¹, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M. (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Apr;325(1):175-82.

[96] Virally M et coll :Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. Sang Thrombose Vaisseaux Volume 20, numéro 9, Novembre 2008

[97] Stulc T. Sedo A : Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: Is there a risk of oncological and immunological adverse effects ? Diabetes Research and Clinical Practice Volume 88, Issue 2, May 2010, p 125-131.

[98] Miller S, St Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Annals of Pharmacotherapy. Jul-Aug 2006;40(7-8):1336-1343.

[99] Karagiannis T et coll Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369.

[100] Langner J et coll .Natural Substrates of Dipeptidyl Peptidase IV. In: Cellular Peptidases in Immune Functions and Diseases 2. Springer Netherlands 2002; 67-87

[101] Raz I et all ; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006 Nov;49(11):2564-71.

[102] Charbonnel B et all. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2638-43.

[103] Nauck MA et all Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007 Mar;9(2):194-205.

[104] Hermansen K, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimépiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes Obes Metab 2007;9(5):733-745.

[105] Vilsbøll T, Rosenstock J, et al Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2010 Feb;12(2):167-77.

[106] Dejager S et coll Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. Horm Metab Res. 2007 Mar;39(3):218-23.

[107] Schweizer A et coll. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2007 Sep;24(9):955-61.

[108] Foley JE Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes . Horm Metab Res. 2009 Dec;41(12):905-9.

[109] Bosi E et all. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):890-5.

[110] Garber AJ et all. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea Diabetes Obes Metab. 2008 Nov;10(11):1047-56.

[111] Ferrannini E et coll. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2009 Feb;11(2):157-66.

[112] Filozof C et coll. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. Diabet Med. 2010 Mar;27(3):318-26

[113] Fonseca V et coll. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia. 2007 Jun;50(6):1148-55.

[114] Kothny W et coll. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus Diabetes Obes Metab 15 :252-257, 2013.

- [115] Gautier JF, Sauvanet JP. Efficacy of saxagliptin as an add-on to oral monotherapy in the phase 3 clinical development program: predictive factors of the treatment response in type 2 diabetes. Ann Endocrinol (Paris). 2011 Sep;72(4):287-95
- [116] Goke B et coll. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010 Nov;64(12):1619-31.
- [117] Scheen AJ et coll. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adults patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Oct;26 (7) : 540-9.
- [118] Barnett AH et coll Saxagliptine add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus : 52 weeks safety and efficacy. Clin Drug Investig. 2013 Oct;33(10):707-17
- [119] Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A. Effect or renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabetes Obes Metab. 2011;13:939–946.
- [120] Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycemic control and markers of beta cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13:258–267.
- [121] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011;13(1):65–74.
- [122] Owens DR, Swallon R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. 2011;28:1352–1361.
- [123] Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380(9840):475–483.

- [124] Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, et al. Effects of Adding Linagliptin to Basal Insulin Regimen for Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A $\geq$ 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*. 2013 2013.
- [125] Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
- [126] Kothny W et coll. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment Diabetes Obes Metab. 2012 Nov;14(11):1032-9.
- [127] Nowicki M et coll Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract. 2011 Dec;65(12):1230-9.
- [128] McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):237–244.
- [129] Schweizer A ,Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):405–418.
- [130] Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population $\geq$ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1):55-64.
- [131] Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Aug 13.
- [132] Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-58.
- [133] Scheen AJ Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). - *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7, 1561-1576.

[134] Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2010 Sep;49(9):573-88.

[135] ANSM. Compte rendu de la séance du comité technique de pharmacovigilance du 18 /06/ 13. Suivi national de pharmacovigilance : les incrétino-mimétiques (disponible en ligne).

[136] J. Mitri and all. Diabetes medications and body weight Expert Opin. Drug Saf. 2009 : 8 : 573 -84.

[137] Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2012;110:826-33.

[138] Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol 2012;11:3.

[139] Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. Diabetes Obes Metab 2011;13:939-46.

[140] Aschner P and all. Effect of dipeptidyl peptidase IV inhibitors sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2006 ; 29 : 2632-7.

[141] Karagiannis T and all. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369.

[142] Arechavaleta et coll. Efficacité and Safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin therapy: a randomized, double-blind, non inferiority trial. Diabetes obes metab 2011 Feb, 13 (2) : 160-8.

[143] Barnett AH, Charbonnel B. Effect of saxagliptin as add on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or combined with metformin. Curr Med Res Opin 2012 april 28, (4) : 513- 23.

- [144] Barnett AH The Role of GLP1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus : guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2012 ; 14 : 304-14.
- [145] Gross JL, Kramer CK and all. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes : a network meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2011 ; 154 (10) : 672-9.
- [146] Gallwitz .GLP1 agonist and dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* 2011 ; 203 : 53-74
- [147] Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Aug;14(8):762-7.
- [148] Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, Wolka AM, Boardman MK; DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):252-8.
- [149] Giaccari A, Giorda CB, Riccardi G, De Micheli A, Bruno G, Monge L, Frontoni S. Comment on: Inzucchi et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
- [150] Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Apr;14(4):304-14.
- [151] Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Apr 6.
- [152] Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Jul 6.
- [153] Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):112-20.

[154]Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96

[155] HAS/ANSM. Recommandations de bonne pratique Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Janvier 2013.

[156] Paul Craddy, Hannah-Jayne Palin, et al. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment. *Diabetes Ther.* 2014 Jun; 5(1): 1–41.

[157] Boyle P et al. Diabetes, incretin therapy, pancreatitis and pancreas cancer : meta-analyses. D’après une communication du congrès de l’EASD 2013, Barcelone (Espagne), 23-27 septembre 2013.

[158] 1ère journée mondiale contre le cancer du pancréas. Fondation ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie digestive).Article du quotidien du médecin du 13/11/2014.

[159] Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011; 364:829-841.

[160] Noel RA,Braun DK et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care. 2009 May;32(5):834-8.

[161] Elashoff M , Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):150-6.

[162] Alexandra E. Butler and all. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013 Jul; 62(7): 2595–2604.

[163] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E and all. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.

[164] Halter C and all. Effets cardiovasculaire du GLP1 : des données expérimentales aux conséquences thérapeutiques des incrétinomimétiques .Médecine des maladies métaboliques 2010 4 (4) : 407-17.

[165] Patil HR and all. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2012 Sep 15;110(6):826-33.

[166] Scirica BM, Braunwald E, Raz I et coll. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* 2014 : doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.

[167] White WB, Cannon CP, Heller SR and all. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.

[168] FDA, Briefing material. Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee meeting, April 14, 2015.

[169] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC and all
Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015 Mar 9. pii: S0140-6736(14)62225-X.

[170] Perfetti R, Hui H. The role of GLP-1 in the life and death of pancreatic beta cells. Horm Metab Res. 2004 Nov-Dec;36(11-12):804-10.

[171] Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, *et al*. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 7034–7037.

[172] Riche DM, East He, Riche KD. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2009; 337: 321–328.

RESUME en français

Le diabète de type 2 est une maladie complexe dont la prévalence est en constante augmentation en raison des changements de mode de vie et du vieillissement de la population. Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique est souvent indispensable pour contrôler la glycémie, l'objectif thérapeutique étant de limiter le risque de complications chroniques. La pharmacothérapie du diabète de type 2 a longtemps été relativement pauvre avec essentiellement en dehors de l'insulinothérapie, deux classes de médicaments disponibles : les sulfamides hypoglycémisants et les biguanides (metformine).

Depuis une dizaine d'années, de nouveaux agents anti-hyperglycémisants ont été mis à la disposition des praticiens et parmi ceux-ci les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), également appelés gliptines.

Compte tenu du problème de santé publique posé par le diabète de type 2, nous avons souhaité étudier cette classe pharmacologique innovante dont le mode d'action est basé sur la majoration de l'effet incrétine, afin de savoir si elle peut répondre à un besoin médical et si elle offre des perspectives réellement prometteuses dans la prise en charge du diabète de type 2, tout en n'exposant pas les patients à des risques potentiels mal connus.

Titre en Anglais : Innovating therapie in type 2 Diabetes treatment : The DPP4 Inhibitors

Résumé en anglais : A focus on DPP4 inhibitors or gliptins, oral drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus inhibiting the enzyme dipeptidyl peptidase- IV (DPP-IV), which degrades incretin hormones ; available since nearly 10 years, we are discussing their efficacy and safety in clinical practice.

Discipline administrative : Pharmacie

Mots clés : Diabète de type 2, Effet incrétine, Glucagon –like peptide 1, enzyme DPP4, inhibiteurs de la DPP4, Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine, Linagliptine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques,
35, chemin des Maraichers
31062 Toulouse Cedex 4
France

Directeur de thèse : Mme SALLERIN Brigitte, Mme LABROUSSE Florence