



**HAL**  
open science

## Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) : place dans la prise en charge du diabète de type 2

Maud Cingal

► **To cite this version:**

Maud Cingal. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) : place dans la prise en charge du diabète de type 2. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00836646

**HAL Id: dumas-00836646**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00836646v1>**

Submitted on 21 Jun 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2013

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**CINGAL Maud**

Née le 20 Août 1988 à Rouen

**Présentée et soutenue publiquement le 07 Juin 2013**

**LES INHIBITEURS DE LA  
DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV (DPP-IV) :  
PLACE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DU DIABETE DE TYPE 2**

Président du jury :

Madame Isabelle DUBUS, Professeur en Biochimie

Membres du jury :

Madame Nathalie DOURMAP, Maître de conférences en Pharmacologie

Madame Geneviève OZENNE, Praticien Hospitalier en Endocrinologie

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Pierre FREGER**

**ASSESSEURS :** **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Bernard PROUST**

**DOYENS HONORAIRES :** **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET –**  
**C. THUILLEZ**

**PROFESSEURS HONORAIRES :** **MM. M-P AUGUSTIN – J.ANDRIEU-**  
**GUITRANCOURT - M.BENOZIO-**  
**J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E.**  
**COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C.**  
**FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J.**  
**GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G.**  
**HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER**  
**– Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.**  
**LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD -**  
**MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F.**  
**MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.**  
**ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET -**  
**M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C.**  
**SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART -**  
**J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -**  
**C.WINCKLER – L.M.WOLF**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie

M. Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPÈRE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain <b>CRIBIER</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale / Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique / Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie – Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie,

M. Eric <b>MALLET</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	cytogénétique
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Réanimation chirurgicale
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Médecine physique et de réadaptation
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Gynécologie obstétrique
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Rhumatologie
		Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mme Catherine <b>HAAS-HUBSCHER</b>	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie <b>MARECHAL-GUYANT</b>	HCN	Neurologie
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Rémi <b>VARIN</b> (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière

M. Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine **PANCHOU**

Pharmacie Officinale

**PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim **MEKAOUI**

Chimie Analytique

Mlle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie



### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEURS**

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du  
Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Économie de la Santé
Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

<b>ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS</b>
--------------------------------------

**MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## Remerciements

Je voudrais, tout d'abord, remercier les membres de mon jury.

Ainsi, j'exprime ma reconnaissance à Mme Isabelle DUBUS. Merci pour vos conseils et votre accompagnement tout au long de la rédaction de cette thèse, mais aussi pour votre disponibilité et votre jovialité au cours de ces six années d'études de Pharmacie à Rouen.

De même, je remercie Mme Nathalie DOURMAP pour son partage de connaissances en Pharmacologie et sa participation à mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je remercie également le Dr Geneviève OZENNE. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir fait part de plusieurs articles ouvrant à cette problématique. Je tiens aussi à remercier le service d' Endocrinologie du CHU de Bois Guillaume pour son accueil chaleureux. Le stage que j'y ai effectué en tant qu'externe en pharmacie fut très enrichissant, et les connaissances qu'il m'a apportées sur la prise en charge des patients diabétiques me sont aujourd'hui très précieuses dans ma pratique officinale.

Je tiens ensuite à remercier Mlle Marie-Laure GROULT pour son écoute, ses conseils et le partage de son expérience officinale.

Je souhaite également remercier les deux équipes officinales qui m'ont accompagnée aux cours de ces six années d'études.

Ainsi, je remercie tous les membres de la Pharmacie Chesnel-Blampied de m'avoir toujours accueillie chaleureusement et encouragée au cours de mes stages de pratique officinale, mais également pour la rédaction de cette thèse !

J'exprime également ma reconnaissance à Mme Maillet et à toute son équipe pour m'avoir permis de travailler en parallèle de mes études et pour m'avoir apporté de précieux conseils de pratique officinale.

Enfin, je remercie vivement ma famille et mes amis.

Un grand merci à mes parents pour leur soutien inconditionnel au cours de ces six années d'études, et bien au delà.

Merci à mon frère Benoit pour son calme et ses conseils en informatique.

Et merci à mes amis, sans qui ces six années d'études n'auraient pas eu la même saveur. Merci en particulier à Marie Charlotte pour ses conseils en statistiques, à Hanane et Aurélie pour leur partage de documents et à Mylène pour ses encouragements.

Je dédie ce travail à Lauriane, sans qui mon choix de sujet de thèse aurait probablement été tout autre. Merci pour ton courage et ta présence depuis toutes ces années.

# Table des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>22</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>25</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE DIABETE DE TYPE 2.....</b>	<b>26</b>
<b>1 Définitions et diagnostic du diabète.....</b>	<b>27</b>
<b>2 Diabète de type 1 <i>versus</i> diabète de type 2.....</b>	<b>28</b>
<b>3 Épidémiologie.....</b>	<b>29</b>
3.1 Dans le monde	
3.2 En France	
<b>4 Étiologie et facteurs de risque du diabète de type 2.....</b>	<b>30</b>
<b>5 Physiopathologie du diabète de type 2.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1 Physiologie du métabolisme glucidique.....</b>	<b>31</b>
5.1.1 Des hydrates de carbone alimentaires au glucose sanguin	
5.1.2 Transport et utilisation du glucose dans l'organisme	
5.1.3 Rôle du foie dans le métabolisme glucidique	
5.1.4 Régulation physiologique de l'homéostasie glucidique	
5.1.4.1 Hormone hypoglycémiante : l'insuline	
5.1.4.1.1 Structure et biosynthèse	
5.1.4.1.2 Régulation de la sécrétion insulinaire	
5.1.4.1.3 Effets métaboliques	
5.1.4.2 Systèmes hyperglycémiantes	
5.1.4.2.1 Le glucagon	
5.1.4.2.2 Les catécholamines	
5.1.4.2.3 Autres hormones, d'action hyperglycémiante progressive	
<b>5.2 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le DT2.....</b>	<b>39</b>
5.2.1 Insulino-résistance musculaire et adipocytaire	
5.2.2 Anomalies des processus hépatiques impliqués dans l'homéostasie glucidique	
5.2.3 Atteinte des cellules $\beta$ -pancréatiques et anomalies de l'insulino-sécrétion	
5.2.3.1 Anomalies fonctionnelles	
5.2.3.2 Perte de masse cellulaire $\beta$	
5.2.4 Anomalies physiopathologiques de « l'effet incrétine » chez le DT2	
5.2.5 Mécanismes d'auto-aggravation	
5.2.6 Désordres glycémiques observés dans le DT2 et mécanismes sous-tendant	

<b>6</b>	<b>Surveillance glycémique.....</b>	<b>43</b>
6.1	Autosurveillance	
6.2	Hémoglobine glyquée HbA1c	
6.3	Objectifs glycémiques en terme d'HbA1c	
<b>7</b>	<b>Complications.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Mesures hygiéno-diététiques.....</b>	<b>51</b>
8.1	Mesures diététiques	
8.2	Exercice physique	
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU DIABETE DE</b>		
<b>TYPE 2.....</b>		<b>54</b>
<b>1</b>	<b>Les insulinosécrétagogues.....</b>	<b>55</b>
<b>1.1</b>	<b>Les sulfamides hypoglycémiants (SH) ou sulfonylurées.....</b>	<b>55</b>
1.1.1	Mécanisme d'action	
1.1.2	Pharmacocinétique	
1.1.3	Effets indésirables	
1.1.4	Contre-indications et précautions d'emploi	
1.1.5	Place thérapeutique et pratique clinique	
<b>1.2</b>	<b>Les glinides.....</b>	<b>60</b>
1.2.1	Mécanisme d'action	
1.2.2	Pharmacocinétique	
1.2.3	Effets indésirables	
1.2.4	Contre-indications et précautions d'emploi	
1.2.5	Place thérapeutique et pratique clinique	
<b>1.3</b>	<b>Les incrétino-mimétiques et incrétino-modulateurs.....</b>	<b>61</b>
<b>1.3.1</b>	<b>« L'effet incrétine ».....</b>	<b>61</b>
1.3.1.1	Historique et définition	
1.3.1.2	Contribution à la régulation de la glycémie chez le sujet sain	
<b>1.3.2</b>	<b>Les incrétines.....</b>	<b>62</b>
1.3.2.1	Historique et définition	
1.3.2.2	Structure, sécrétion, pharmacocinétique	
1.3.2.3	Rôle dans la régulation de la glycémie	
1.3.2.3.1	Effets pancréatiques	
1.3.2.3.1.1	Stimulation de l'insulinosécrétion (GIP et GLP-1)	
1.3.2.3.1.2	Inhibition de la sécrétion de glucagon (GLP-1)	
1.3.2.3.1.3	Effets trophiques sur la masse $\beta$ -cellulaire (GIP et GLP-1)	
1.3.2.3.2	Effets extra-pancréatiques (GLP-1)	
1.3.2.3.2.1	Estomac et intestins	
1.3.2.3.2.2	Régulation centrale de l'appétit	
1.3.2.4	Effets cardiovasculaires du GLP-1	
<b>1.3.3</b>	<b>Anomalies physiopathologiques de « l'effet incrétine » chez le diabétique de type 2 et stratégies thérapeutiques.....</b>	<b>66</b>
<b>1.3.3.1</b>	<b>Les incrétino-mimétiques : les analogues du GLP-1.....</b>	<b>66</b>
1.3.3.1.1	Structure	
1.3.3.1.2	Pharmacocinétique	
1.3.3.1.3	Efficacité sur le contrôle glycémique	
1.3.3.1.4	Effets indésirables	

1.3.3.1.5	Contre-indications et précautions d'emploi	
1.3.3.1.6	Posologies, modalités de conservation et de manipulation	
1.3.3.1.7	Place thérapeutique et pratique clinique	
<b>1.3.3.2</b>	<b>Les incrétino-modulateurs : les inhibiteurs de la DPP-IV ou gliptines.....</b>	<b>70</b>
<b>2</b>	<b>Les insulino-sensibilisateurs.....</b>	<b>70</b>
<b>2.1</b>	<b>Les biguanides.....</b>	<b>70</b>
2.1.1	Mécanisme d'action	
2.1.2	Efficacité sur le contrôle glycémique	
2.1.3	Pharmacocinétique	
2.1.4	Effets indésirables	
2.1.5	Contre-indications et précautions d'emploi	
2.1.6	Place thérapeutique et pratique clinique	
<b>2.2</b>	<b>Les thiazolidinediones ou glitazones.....</b>	<b>74</b>
<b>3</b>	<b>Les inhibiteurs des <math>\alpha</math>-glucosidases (IAG).....</b>	<b>75</b>
3.1	Mécanisme d'action	
3.2	Pharmacocinétique	
3.3	Effets indésirables	
3.4	Contre-indications et précautions d'emploi	
3.5	Place thérapeutique et pratique clinique	
<b>4</b>	<b>L'insulinothérapie.....</b>	<b>77</b>
4.1	Quand débiter une insulinothérapie chez le DT2 ?	
4.2	Effets secondaires	
4.2.1	Prise de poids	
4.2.2	Hypoglycémies	
4.2.3	Réactions locales et lipodystrophies	
4.2.4	Réactions allergiques	
4.2.5	Effet athérogène de l'insuline ?	
4.3	Bénéfices d'une insulinothérapie	

### **TROISIEME PARTIE : PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS DE LA DPP-IV ET PRATIQUE CLINIQUE.....81**

<b>1</b>	<b>La DPP-IV.....</b>	<b>82</b>
<b>1.1</b>	<b>Définition.....</b>	<b>82</b>
<b>1.2</b>	<b>Structure et classification.....</b>	<b>82</b>
<b>1.3</b>	<b>Activités.....</b>	<b>82</b>
<b>1.4</b>	<b>Substrats potentiels.....</b>	<b>82</b>
1.4.1	Les chémokines	
1.4.1.1	Définition et activité	
1.4.1.2	Le SDF-1 $\alpha$ : <i>Stromal Cell-Derived Factor</i> : facteur dérivé des cellules stromales	
1.4.2	Le neuropeptide Y (NPY) et le peptide YY(PYY)	
1.4.2.1	Le neuropeptide Y(NPY)	
1.4.2.2	Le peptide YY (PYY)	
1.4.3	La substance P	
<b>1.5</b>	<b>Localisations.....</b>	<b>86</b>



<b>1.6</b>	<b>Enzymes proches de la DPP-IV.....</b>	<b>86</b>
1.6.1	Présentation	
1.6.2	Localisations	
1.6.3	Activités et fonctions biologiques	
1.6.4	Conséquences de l'inhibition de QPP, DPP-8 et DPP-9	
<b>2</b>	<b>Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP-IV.....</b>	<b>88</b>
2.1	Structure	
2.2	Mécanisme d'action et constantes enzymatiques	
2.3	Conséquences d'une inhibition de la DPP-IV	
2.3.1	Effets bénéfiques sur la glycémie	
2.3.2	Effets annexes potentiellement néfastes	
2.3.2.1	Sur la fonction immunitaire	
2.3.2.2	Sur les autres peptides substrats de la DPP-IV	
<b>3</b>	<b>Les gliptines en pratique clinique.....</b>	<b>91</b>
<b>3.1</b>	<b>Spécialités autorisées en France.....</b>	<b>91</b>
3.1.1	Gliptines seules	
3.1.2	Associations fixes	
<b>3.2</b>	<b>Indications retenues dans les AMM.....</b>	<b>93</b>
3.2.1	Sitagliptine	
3.2.2	Vildagliptine	
3.2.3	Saxagliptine	
3.2.4	Linagliptine	
<b>3.3</b>	<b>Évaluation par la Commission de la Transparence de la HAS et taux de remboursement.....</b>	<b>95</b>
<b>3.4</b>	<b>Pharmacocinétique.....</b>	<b>96</b>
<b>3.5</b>	<b>Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>97</b>
<b>3.6</b>	<b>Posologies.....</b>	<b>99</b>
3.6.1	Cas général	
3.6.2	Chez l'insuffisant rénal	
3.6.3	Chez l'insuffisant hépatique	
<b>3.7</b>	<b>Effets indésirables.....</b>	<b>101</b>
<b>3.8</b>	<b>Contre-indications et précautions d'emploi.....</b>	<b>103</b>
<b>3.9</b>	<b>Efficacité sur la régulation de la glycémie.....</b>	<b>104</b>
3.9.1	En monothérapie	
3.9.1.1	Sur la réduction de l'HbA1c	
3.9.1.1.1	Sitagliptine	
3.9.1.1.2	Vildagliptine	
3.9.1.1.3	Linagliptine	
3.9.1.2	Sur les glycémies à jeun et post-prandiales	
3.9.1.3	Sur l'insulinosensibilité et la fonction $\beta$ -cellulaire	
3.9.2	En bithérapie avec la metformine	
3.9.2.1	Sitagliptine	
3.9.2.2	Vildagliptine	
3.9.2.3	Saxagliptine	
3.9.2.4	Linagliptine	
3.9.3	En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant	
3.9.3.1	Sitagliptine	
3.9.3.2	Vildagliptine	
3.9.3.3	Saxagliptine	

3.9.4	En association à l'insuline	
3.9.5	En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	
3.9.5.1	Sitagliptine	
3.9.5.2	Linagliptine	
<b>4</b>	<b>Quelle place dans l'arsenal thérapeutique ?</b>	<b>111</b>
<b>4.1</b>	<b>Études comparatives avec les autres traitements antidiabétiques</b>	<b>111</b>
<b>4.2</b>	<b>Recommandations officielles</b>	<b>117</b>
<b>4.2.1</b>	<b>En France</b>	<b>117</b>
4.2.1.1	Contexte d'élaboration des recommandations	
4.2.1.2	Recommandations générales HAS/ANSM 2013 pour la mise en place d'un traitement pharmacologique du diabète de type 2	
4.2.1.3	Hierarchie thérapeutique recommandée par la HAS et l'ANSM en 2013	
4.2.1.3.1	Monothérapie	
4.2.1.3.2	Bithérapie	
4.2.1.3.3	Trithérapie	
4.2.1.4	Conclusion sur la place accordée aux gliptines dans la thérapeutique par la HAS et l'ANSM en 2013	
<b>4.2.2</b>	<b>A l'étranger</b>	<b>124</b>
4.2.2.1	En Belgique	
4.2.2.2	Au Royaume-Uni	
4.2.2.3	Aux États-Unis	
4.2.2.4	Au Canada	

## **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION SUR LA SECURITE A PLUS OU MOINS LONG TERME DES GLIPTINES.....128**

<b>1</b>	<b>Système cardiovasculaire</b>	<b>129</b>
<b>1.1</b>	<b>Accidents cardiaques et cérébraux, mortalité cardiovasculaire</b>	<b>129</b>
1.1.1	Revue des différentes gliptines	
1.1.1.1	Saxagliptine	
1.1.1.2	Sitagliptine	
1.1.1.3	Vildagliptine	
1.1.2	Un effet cardioprotecteur ?	
1.1.2.1	Par un effet sur la glycémie	
1.1.2.2	Par les conséquences sur SDF-1 $\alpha$ d'une inhibition de la DPP-IV	
1.1.2.3	Par les effets cardiovasculaires du GLP-1	
1.1.2.3.1	Bénéfices cardiovasculaires du GLP-1 et de ses analogues	
1.1.2.3.2	Mécanisme d'action du GLP-1 au niveau vasculaire	
1.1.2.3.3	Inhibiteur de la DPP-IV et potentialisation des effets cardiovasculaires du GLP-1 physiologique	
<b>1.2</b>	<b>Angio-œdèmes</b>	<b>134</b>
1.2.1	Définition	
1.2.2	Physiopathologie	
1.2.3	Données cliniques chez l'Homme	
1.2.4	Conséquences en pratique clinique	
1.2.4.1	Réaction des laboratoires	
1.2.4.2	Conduite à tenir en cas d'association IEC + gliptine	

<b>2</b>	<b>Fonction immunitaire.....</b>	<b>137</b>
2.1	Rôle de CD26/DPP-IV dans la fonction immunitaire	
2.2	Conséquences d'une inhibition de la DPP-IV sur la fonction immunitaire	
<b>3</b>	<b>Cancérogenèse.....</b>	<b>142</b>
3.1	DPP-IV et cancer	
3.2	Diabète et cancer ; cas particulier du cancer du pancréas et de la pancréatite	
3.2.1	L'adénocarcinome du pancréas	
3.2.1.1	Épidémiologie	
3.2.1.2	Facteurs de risque	
3.2.2	Le diabète de type 2 : cause ou conséquence du cancer pancréatique ?	
3.2.3	Influence des traitements antidiabétiques sur les processus cancéreux	
3.2.3.1	Metformine <i>versus</i> sulfamides hypoglycémiants ou insuline	
3.2.3.1.1	Résultats des études de Currie et coll. et de Li et coll. (2009)	
3.2.3.1.2	Effet protecteur de la metformine : mécanisme(s) d'action	
3.2.3.2	Implication des gliptines dans la survenue de pancréatites et de cancers du pancréas	
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>151</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>153</b>

# Liste des tableaux et figures

## **PREMIERE PARTIE : Généralités sur le diabète de type 2**

<b>Tableau 1</b> : Critères diagnostiques du diabète, de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie modérée à jeun.....	27
<b>Tableau 2</b> : Principales caractéristiques du diabète de type 1 (DT1) et du diabète de type 2 (DT2).....	28
<b>Figure 1</b> : Structure bicaténaire de l'insuline.....	35
<b>Figure 2</b> : Etiopathogénie du diabète de type 2.....	42
<b>Figure 3</b> : Relation entre glycémie moyenne et HbA1c.....	44
<b>Tableau 3</b> : HbA1c cible en fonction du profil du patient diabétique de type 2.....	45
<b>Tableau 4</b> : Complications microvasculaires du diabète de type 2.....	47
<b>Tableau 5</b> : Complications macrovasculaires du diabète de type 2.....	49
<b>Tableau 6</b> : Complications infectieuses du diabète de type 2.....	50

## **DEUXIEME PARTIE : Traitement médicamenteux du diabète de type 2**

<b>Tableau 7</b> : Paramètres pharmacocinétiques des différents sulfamides hypoglycémiants disponibles en France.....	56
<b>Tableau 8</b> : Mécanismes des principales interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiants, pouvant nécessiter des ajustements posologiques.....	58
<b>Tableau 9</b> : Modalités d'utilisation des sulfamides hypoglycémiants.....	59
<b>Figure 4</b> : Amplification de l'insulinosécrétion par « l'effet incrétine » après glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse.....	62
<b>Tableau 10</b> : Effets du GLP-1 et du GIP contribuant au maintien de l'homéostasie glucidique.....	64
<b>Tableau 11</b> : Recommandations actuelles pour l'utilisation des analogues du GLP-1 en cas d'insuffisance rénale (IR) ou d'insuffisance hépatique (IH).....	68

## **TROISIEME PARTIE : Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP-IV et pratique clinique**

<b>Figure 5</b> : Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et de la DPP-IV dans la dégradation de la substance P et de bradykinine.....	85
<b>Tableau 12</b> : Effets toxiques de l'inhibition de DPP-IV, DPP-8/-9 ou QPP chez le rat et le chien.....	87
<b>Figures 6</b> : Structure des gliptines. ....	88
<b>Figure 7</b> : Comparaison des mécanismes d'action de la sitagliptine et de la vildagliptine sur la DPP-IV.....	89
<b>Tableau 13</b> : Constantes d'inhibition ( $K_i$ ) sur la DPP-IV et $t_{1/2}$ des différentes gliptines.....	90
<b>Tableau 14</b> : Carte d'identité des gliptines disposant d'une AMM en France.....	91
<b>Tableau 15</b> : Carte d'identité des associations fixes gliptine + metformine autorisées en France.....	92
<b>Tableau 16</b> : Indications retenues dans les AMM pour les différentes gliptines.....	94
<b>Tableau 17</b> : SMR, ASMR et taux de remboursement retenus par la Commission de la Transparence de la HAS pour les différentes gliptines.....	95
<b>Tableau 18</b> : Indications, SMR, ASMR et taux de remboursement retenus par la Commission de la Transparence de la HAS pour les associations fixes gliptine + metformine.....	96
<b>Tableau 19</b> : Posologies des gliptines recommandées en absence d'insuffisance rénale ou hépatique.....	99
<b>Tableau 20</b> : Adaptations posologiques des différentes gliptines chez l'insuffisant rénal.....	100
<b>Tableau 21</b> : Effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-IV.....	102
<b>Figure 8</b> : Variations de l'HbA1c sous sitagliptine.....	106
<b>Tableau 22</b> : Baisse de l'HbA1c obtenue au bout de 24 semaines, en fonction de la dose quotidienne de sitagliptine et du taux initial d'HbA1c.....	106
<b>Figure 9</b> : Variations de la glycémie à jeun sous sitagliptine.....	108
<b>Tableau 23</b> : Baisse de l'HbA1c obtenue au bout de 24 semaines de traitement par sitagliptine et/ou metformine, en comparaison à un placebo.....	109
<b>Tableau 24</b> : <i>Odds Ratio (OR)</i> des pourcentages de patients atteignant une HbA1c <7%, avec comparaison gliptine <i>versus</i> placebo ou ADO comparateur.....	112
<b>Tableau 25</b> : Comparaison de l'association metformine + sitagliptine à l'association metformine + glimépiride : résultats après 30 semaines de bithérapie.....	113

**Tableau 26** : Variations d'HbA1c et de poids obtenues avec les différentes classes thérapeutiques ajoutées à une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant, en comparaison à l'ajout d'un placebo.....115

**Figure 10** : Algorithme recommandé par la HAS et l'ANSM pour le traitement du diabète de type 2.....122

**Tableau 27** : Stratégie thérapeutique recommandée au Canada pour le contrôle glycémique du DT2.....126

#### **QUATRIEME PARTIE : Discussion sur la sécurité à plus ou moins long terme des gliptines**

**Figure 11** : Concept thérapeutique d'inhibition de DPP-IV combinée à G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) après IDM.....132

**Figure 12** : Mécanismes d'action par lesquels la DPP-IV est susceptible d'intervenir dans la régulation de la fonction immunitaire.....138

**Tableau 28** : Variations de l'expression de DPP-IV au cours des processus cancéreux.....142

## Liste des abréviations

**ABC** : *ATP binding cassette*  
**ACE** : *angiotensin-converting enzyme* (= enzyme de conversion de l'angiotensine)  
**ACP** : *american college of physicians*  
**ACTH** : adrénocorticotrophine  
**ADA** : *adenosine deaminase*  
**ADCP 2** : *adenosine deaminase complexing protein 2*  
**ADO** : antidiabétique/(s) oral/(oraux)  
**AG** : acides gras  
**ALAT** : alanine amino-transférase  
**AMM** : autorisation de mise sur le marché  
**AMP** : adénosine monophosphate  
**AMPK** : protéine kinase activée par l'AMP  
**ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
**AOMI** : artérite oblitérante des membres inférieurs  
**APP** : aminopeptidase P  
**ASAT** : aspartate amino-transférase  
**ASMR** : amélioration du service médical rendu  
**ATB** : antibiotique  
**ATCD** : antécédents  
**ATP** : adénosine-5'-triphosphate  
**AVC** : accident vasculaire cérébral  
**BNP** : *brain natriuretic peptide*  
**BU** : bandelette urinaire  
**<sup>14</sup>C** : carbone 14  
**CI** : contre-indiqué  
**Cl<sub>creat</sub>** : clairance de la créatinine  
**cp** : comprimé  
**CPN** : carboxypeptidase N  
**DASH** : *DPP-IV activity and/or structure homologue*  
**DCI** : dénomination commune internationale  
**DFG** : débit de filtration glomérulaire  
**DPP** : dipeptidyl peptidase  
**DT1** : diabète de type 1  
**DT2** : diabète de type 2 ou diabétique de type 2, selon le sens de la phrase  
**ECBU** : examen cyto-bactériologique des urines  
**ECG** : électrocardiogramme  
**EMA** : agence européenne du médicament  
**ENTRED** : échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques  
**ERC** : essai randomisé contrôlé  
**EUs** : États Unis  
**FAP- $\alpha$**  : *fibroblast-activating protein- $\alpha$*   
**FDA** : *food and drug administration*  
**FDR** : facteurs de risque  
**GAJ** : glycémie à jeun  
**G-CSF** : *granulocyte colony stimulating factor*  
**GHRH** : *growth-hormone-releasing hormone*

**GIP** : *glucose dependent insulintropic polypeptide*  
**GLP-1** : *glucagon like peptide-1*  
**GLP-1R** : récepteur au GLP-1  
**GRP** : *gastrin-releasing polypeptide*  
**g/L** : gramme par litre  
**G6PD** : glucose-6-phosphate deshydrogénase  
**HAS** : haute autorité de santé  
**HbA** : hémoglobine n'ayant pas subi le phénomène de glycation  
**HbA1c** : hémoglobine ayant fixé une unité de glucose sur la valine N-terminale d'une de ses chaînes bêta  
**HC** : hydrates de carbone  
**HGPO** : hyperglycémie provoquée orale  
**HMJ** : hyperglycémie modérée à jeun  
**HOMA** : *homeostasis model assessment*  
**HR** : *hazard ratio*  
**hsCRP** : *high sensitivity C-reactive protein*  
**HTA** : hypertension artérielle  
**IAG** : inhibiteur des alpha-glucosidases  
**IC** : intervalle de confiance  
**IDM** : infarctus du myocarde  
**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
**Ig** : immunoglobuline  
**IG** : intolérance au glucose  
**IGly** : index glycémique  
**IH** : insuffisance hépatique  
**IL-2** : interleukine-2  
**IL-6** : interleukine-6  
**IMC** : indice de masse corporelle  
**INR** : *international normalized ratio*  
**IPP** : inhibiteur de la pompe à protons  
**IPS** : indice de pression systolique  
**IR** : insuffisance rénale  
**kDa** : kilo Dalton  
**kg** : kilogramme  
**K<sub>i</sub>** : constante d'inhibition  
**mg** : milligramme  
**MHC-II** : *major histocompatibility complex-II*  
**MHD** : mesures hygiéno-diététiques  
**mL/min** : millilitre par minute  
**mmHg** : millimètre de mercure  
**mmol/L** : millimole par litre  
**NEP** : *neutral endopeptidase*  
**NICE** : *national institute for health and clinical excellence*  
**NK** : neurokinine  
**nM** : nanomolaire  
**NO** : monoxyde d'azote  
**NPY** : neuropeptide Y  
**NR** : non remboursé  
**OMS** : organisation mondiale de la santé  
**OR** : *odds ratio*  
**p** : degré de significativité



**PA** : pression artérielle  
**PACAP** : *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*  
**PAD** : pression artérielle diastolique  
**PAI-1** : *plasminogen activating inhibitor-1*  
**PAS** : pression artérielle systolique  
**PGR** : plan de gestion des risques  
**PPAR- $\gamma$**  : *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*  
**PYY** : peptide YY  
**QPP** : *quiescent cell proline dipeptidase*  
**RCP** : résumé des caractéristiques du produit  
**RGO** : reflux gastro-œsophagien  
**RR** : risque relatif  
**SDF-1 $\alpha$**  : *stromal cell-derived factor-1 $\alpha$*  (= facteur dérivé des cellules stromales)  
**SH** : sulfamide hypoglycémiant  
**SMR** : service médical rendu  
**STH** : somathormone  
**SUR** : *sulfonylurea receptor*  
**TCR** : *T-cell receptor* (= récepteur des cellules T)  
**TNF- $\alpha$**  : *tumor necrosis factor- $\alpha$*   
**TSA** : troncs supra aortiques  
**UKPDS** : *United Kingdom prospective diabetes study*  
**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine  
**VIP** : *vasoactive intestinal polypeptide*

# INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui constitue une préoccupation majeure en terme de Santé publique. Son expansion, favorisée par le vieillissement de la population et la sédentarisation des modes de vie, justifie aujourd'hui la qualification d'« épidémie ».

Exposant à de lourdes complications, cardiovasculaires et néphrologiques notamment, sa prise en charge apparaît comme indispensable. Si celle-ci doit en premier lieu s'appuyer sur des mesures hygiéno-diététiques, la progression de la maladie nécessite très fréquemment le recours à un ou plusieurs médicament(s) antidiabétique(s). Ces traitements médicamenteux ont pour but de corriger les anomalies du métabolisme glucidique caractéristiques du diabète de type 2.

Apparus à la fin des années 2000, les inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV), également connus sous le nom de gliptines, constituent la classe d'antidiabétiques oraux la plus récente. Ce sont les premiers médicaments, avec les analogues du GLP-1 injectables, qui ciblent l'axe des incrétines, d'où leur qualificatif d' « incrétino-modulateurs ».

La découverte de ces nouvelles molécules ne rend pas nécessairement les médicaments plus anciens caducs, mais amène plutôt à un questionnement : quelle place accorder aux récentes gliptines par rapport aux traitements antidiabétiques plus anciens et pour lesquels le niveau de preuve d'efficacité et de sécurité d'emploi a été confirmé par plusieurs décennies d'utilisation chez un grand nombre de patients ?

La première partie de cette thèse s'intéressera aux grandes caractéristiques du diabète de type 2. Les différents traitements médicamenteux de cette pathologie seront présentés dans la deuxième partie, à l'exception des inhibiteurs de la DPP-IV auxquels les deux dernières parties seront entièrement consacrées. La pharmacologie des gliptines et leur utilisation en pratique clinique seront exposées dans la troisième partie, tandis que la quatrième partie s'interrogera sur leur sécurité à plus ou moins long terme.

**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES SUR LE**  
**DIABETE DE TYPE 2**

## 1 Définitions et diagnostic du diabète

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles ou de l'association des deux. (Grimaldi, 2009)

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) reprend les critères diagnostiques proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

D'après ces critères, le diabète peut se définir par :

- une glycémie sur plasma veineux supérieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L)
- ou une glycémie sur plasma veineux supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose = test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)

L'OMS définit deux principales formes de diabète : le diabète de type 1 (anciennement qualifié d'"insulino-dépendant") et le diabète de type 2 (anciennement qualifié de "non insulino-dépendant"). Les grandes caractéristiques de ces deux types de diabète seront développées dans le chapitre 2 de cette partie.

A côté de ces deux principales formes de diabète il existe de nombreux autres types spécifiques de diabète, de causes diverses (déficits génétiques, traitements médicamenteux, etc). Ces derniers ne seront pas abordés ici, tout comme le diabète gestationnel de la femme enceinte.

Enfin, il existe deux types d'anomalies de la glycorégulation qui constituent des situations à risque de développer un diabète :

- l'intolérance au glucose (IG), dont le diagnostic repose sur le test d'HGPO.
- l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ), diagnostiquée à partir de la glycémie à jeun (GAJ).

Les paramètres biologiques permettant de différencier diabète et anomalies de la glycorégulation sont résumés dans le tableau suivant.

	Plasma veineux	
	GAJ en g/L (mmol/L)	HGPO en g/L (mmol/L)
<b>Diabète</b>	≥ 1,26 (7,0)	ou ≥ 2,00 (11,1)
<b>Intolérance au glucose</b>	< 1,26 (7,0)	et 1,40-1,99 (7,8-11,0)
<b>Hyperglycémie modérée à jeun</b>	1,10-1,25 (6,1-6,9)	et < 1,40 (7,8)

Tableau 1, d'après Grimaldi et coll., 2009 : Critères diagnostiques du diabète, de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie modérée à jeun.

GAJ = glycémie à jeun ; HGPO = test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

## 2 Diabète de type 1 versus diabète de type 2

Monnier et coll. (2010, A) présentent les grandes caractéristiques qui permettent de différencier diabète de type 1 (DT1) et diabète de type 2 (DT2). Elles sont récapitulées dans le tableau suivant.

	<b>DT1</b>	<b>DT2</b>
<b>Étiologie</b>	maladie auto-immune avec présence d'anticorps anti-îlots de Langerhans	combinaison de facteurs génétiques et environnementaux
<b>Physiopathologie</b>	carence (quasi) absolue de l'insulinosécrétion, avec insulinopénie quasi totale	2 anomalies : - insulino-résistance - déficit +/- marqué de l'insulinosécrétion
<b>Tranches d'âge concernées</b>	diabète « juvénile »	diabète de la « maturité »
<b>Poids</b>	amaigrissement fréquent	diabète « pléthorique »
<b>Apparition</b>	brutale	insidieuse
<b>Présence de corps cétoniques ?</b>	cétosique	non cétosique
<b>Insulinodépendance ?</b>	« insulino-dépendant »	« non insulino-dépendant »
<b>Nombre de Français concernés</b> <b>Prévalence en métropole</b>	150 000 0,25%	> 2 millions de DT2 connus 3 à 4%

Tableau 2, d'après Monnier et coll., 2010, A : Principales caractéristiques du diabète de type 1 (DT1) et du diabète de type 2 (DT2).

Le diabète de type 2 est de loin la forme la plus fréquente.

Certains termes classiquement utilisés pour qualifier ces deux formes de diabète (entre guillemets dans le tableau) ne sont aujourd'hui plus adaptés.

Ainsi, qualifier le DT2 de diabète de la « maturité » n'est plus adéquat car l'accroissement du pourcentage des obèses dans la population jeune a abouti à l'observation de cas de DT2 chez des adolescents, alors que le DT2 concernait habituellement les plus de 40 ans.

Le terme de « juvénile » attribué au DT1 semble toujours correct dans la mesure où le DT1 survient en général chez des sujets jeunes (enfants, adolescents), avec un pic de fréquence dans la période péripubertaire. Il peut également apparaître chez des adultes jeunes, voire autour de la trentaine. Au delà, le risque de survenue d'un DT1 est beaucoup plus faible.

Le qualificatif de « pléthorique » pour le DT2 est employé car 80% des diabétiques de type 2 sont ou ont été en excès pondéral. Le DT2 est fréquemment observé chez des personnes obèses, donc insulino-résistantes, et ayant des antécédents familiaux de diabète. Ceci souligne le caractère à la fois génétique et environnemental du DT2, qui survient chez des sujets prédisposés, l'élément environnemental étant la prise de poids. L'étiologie et la physiopathologie du DT2 seront plus amplement développées dans les chapitres 4 et 5 de cette partie.

Il est cependant possible de voir se développer un DT2 chez un sujet de poids normal (20% des DT2).

A l'inverse, l'apparition d'un DT1 va volontiers s'accompagner d'un amaigrissement.

La révélation d'un DT1 est brutale, avec 4 signes cardinaux s'installant en quelques semaines voire en seulement quelques jours, chez des sujets qui étaient jusque là en bonne santé apparente : polyurie, polydipsie, amaigrissement et polyphagie.

L'apparition d'un DT2 va, au contraire, être plus insidieuse. En effet, la détérioration de la glycémie se fait plus progressivement, avec une apparition lente et progressive de la glycosurie (présence de glucose dans les urines) et des signes qui lui sont associés, n'alertant pas ou peu le patient. En conséquent, le diagnostic du DT2 est parfois porté assez tardivement.

Concernant les complications métaboliques, le DT1 expose à un risque de cétose voire d'acido-cétose. En effet, la carence sévère en insuline (qui a une action antilipolytique) entraîne une hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux, à l'origine d'une libération excessive d'acides gras, dont une partie sera transformée en corps cétoniques. Ces derniers seront éliminés par voie urinaire (d'où l'intérêt de rechercher une cétonurie) et respiratoire (d'où l'haleine caractéristique à odeur de pomme reinette). Leur accumulation expose à un risque d'acido-cétose si la carence en insuline n'est pas corrigée rapidement.

Dans le DT2, il y a persistance d'une insulinosécrétion suffisante pour contrôler la lipolyse et éviter la production de corps cétoniques. Ces derniers peuvent néanmoins apparaître, rarement, dans les DT2 évolués sous insulinothérapie.

Enfin, le terme de « non insulino-dépendant » ne semble plus adapté pour qualifier le DT2 dans la mesure où un pourcentage relativement élevé de DT2 est aujourd'hui traité par insuline. Il peut en effet y avoir nécessité de mettre en place une insulinothérapie après plusieurs années d'évolution d'un DT2, et ce à cause de l'épuisement progressif de l'insulinosécrétion.

Dans le DT1, l'insulinopénie est quasi totale, conséquence d'une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par un mécanisme dépendant des lymphocytes T. Quand la masse des cellules  $\beta$  tombe en dessous de 10% du capital normal, les signes cardinaux apparaissent et l'insulinothérapie doit être démarrée.

La suite de cette thèse sera entièrement consacrée au diabète de type 2, à l'exception du chapitre suivant qui s'intéressera brièvement à l'épidémiologie des deux types diabète.

### **3 Épidémiologie**

#### **3.1 Dans le monde**

L'OMS estime à 347 millions le nombre de patients diabétiques au sein de la population mondiale et dans 90% des cas il s'agit de diabète de type 2 (*chiffres OMS 2013, d'après une étude publiée en 2011*).

En 2010, le diabète a tué environ 3,4 millions de personnes, un chiffre comparable à celui de 2004. Plus de 80% des décès par diabète se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde.

#### **3.2 En France**

Les données épidémiologiques suivantes sont actuellement disponibles sur le site de la

HAS :

En 2009, 2,7 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète de type 2, soit une prévalence de 4,6% de la population française.

Leur âge moyen était de 65,1 ans.

A âge égal, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en 2009 était plus élevée chez les hommes (6,4%) que chez les femmes (4,5%).

L'étude de 2009 a révélé des variations géographiques importantes avec des taux particulièrement élevés dans les départements d'outre-mer (8,8% à la Réunion), élevés dans le Nord et le Nord Est (5,4% dans le Nord Pas de Calais) et plutôt faibles dans l'Ouest de la métropole (3% en Bretagne).

En 2010, le traitement du diabète a coûté 6,7 milliards d'euros à l'assurance maladie française, les 2/3 des dépenses étant liés au traitement des complications.

81% des diabétiques sont sous traitement médicamenteux (antidiabétiques oraux et insuline) et leur montant remboursé en 2009 s'élevait à 717 millions d'euros.

#### **4 Étiologie et facteurs de risque du diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques.

D'après le Traité de Diabétologie de Grimaldi et coll. (2009), les facteurs de risque du diabète de type 2 sont les suivants :

- âge  $\geq$  45 ans
- surpoids, surtout en cas de répartition abdominale de la graisse ou d'association à l'inactivité physique
- antécédents familiaux (parents ou fratrie) de diabète de type 2
- origine ethnique non caucasienne et/ou migrant
- antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou intolérance au glucose
- antécédents de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie
- antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 kg
- pression artérielle  $\geq$  140/90 ou hypertension traitée
- HDL-cholestérol  $\leq$  0,35 g/L (0,9 mmol/L) et/ou triglycérides élevés ou dyslipidémie traitée
- syndrome des ovaires polykystiques

Facteurs génétiques et environnement (apports caloriques et activité physique) jouent tous deux un rôle dans la survenue du diabète de type 2 (DT2).

D'après Grimaldi (2009), le mode de vie joue probablement plus que la prédisposition génétique dans le déterminisme du DT2. En témoigne une étude réalisée chez des Pimas sur laquelle s'appuie Grimaldi. Cette étude a comparé deux groupes d'Indiens Pimas : ceux implantés en Arizona, qui ont la plus forte prévalence de DT2 au monde et ont adopté un mode de vie à l'occidentale, et ceux qui vivent au Mexique, dans une région montagneuse, où ils ont conservé un mode de vie ancestral. Chez les Pimas du Mexique, qui ont une activité physique 15 fois plus importante et un apport calorique certes un peu plus élevé mais avec

une proportion de lipides nettement moindre que leurs cousins d'Arizona, la prévalence du DT2 est de 6,4 p.100, et l'index de corpulence moyen de 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Chez les Pimas d'Arizona, plus sédentaires et plus gros consommateurs de lipides, la prévalence du DT2 s'élève à 38,2 p.100, et l'index de corpulence moyen à 34,2 kg/m<sup>2</sup>.

Cette étude citée par Grimaldi illustre bien l'influence du mode de vie, avec un impact majeur de l'activité physique et des apports lipidiques, dans le déterminisme du DT2. L'obésité constitue l'élément intermédiaire entre mode de vie et diabète de type 2, en particulier en cas de répartition abdominale, qualifiée d' « obésité androïde ». La croissance galopante de l'obésité à travers le monde est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du diabète de type 2.

Avec l'obésité, le vieillissement constitue l'autre facteur de risque majeur de diabète de type 2. L'allongement de l'espérance de vie observé pratiquement dans toutes les populations est la principale cause, avec les modifications du mode de vie, de l'épidémie de diabète en cours. (Grimaldi, 2009).

Les mécanismes par lesquels vieillissement et obésité interviennent dans la survenue du DT2 seront exposés dans le chapitre 5 de cette partie.

## **5 Physiopathologie du diabète de type 2**

### **5.1 Physiologie du métabolisme glucidique**

#### **5.1.1 Des hydrates de carbone alimentaires au glucose sanguin**

L'alimentation humaine comporte idéalement un apport en hydrates de carbone (= glucides) qui représente 50% de la ration énergétique. Leur source est principalement végétale, à laquelle il faut ajouter les laitages et les sucres raffinés.

Une partie des hydrates de carbone (HC) est apportée sous forme simple : les oses (fructose des fruits, galactose du lait) et les diosides (saccharose, lactose). L'autre partie des HC est sous forme de polysides et amidon.

Le but de la digestion est de transformer tous les HC en sucres simples, hexoses ou pentoses, absorbables par la muqueuse intestinale. En effet, seuls le glucose, le galactose, le fructose et le sorbitol peuvent franchir la barrière intestinale et passer dans la circulation sanguine. Une fois réduits en sucres simples sous l'action des enzymes digestives, les HC sont absorbés par la muqueuse intestinale et déversés dans la circulation porte. Ce n'est qu'après être passé par le foie que le glucose sera libéré dans la circulation générale.

(Perlemuter, 2003, A)

Monnier et coll. (2010, C) définissent plusieurs périodes en fonction du temps écoulé depuis le dernier apport alimentaire :

- la période postprandiale, qui correspond aux 4 heures qui suivent un repas, et pendant laquelle les glucides alimentaires sont absorbés par les intestins.
- la période postabsorptive, qui suit chaque période postprandiale et dure environ 6 heures.
- l'état de jeûne, qui survient 10 heures après le début d'un repas.

Nous verrons par la suite que pour chacune de ces périodes, il existe des mécanismes physiologiques différents pour maintenir la glycémie dans des valeurs convenables pour l'organisme, et que ces mécanismes peuvent être plus ou moins perturbés chez le diabétique



de type 2.

### 5.1.2 Transport et utilisation du glucose dans l'organisme

Toutes les cellules animales utilisent préférentiellement les hydrates de carbone, et surtout le glucose, comme fournisseur d'énergie, permettant non seulement la vie cellulaire mais aussi les réactions particulières de synthèse.

Les organes n'utilisent pas tous le glucose de la même manière :

- les cellules musculaires et les adipocytes possèdent système transporteur de glucose dépendant de la présence d'insuline
- le cortex rénal et l'intestin grêle, un système transporteur de glucose indépendant de l'insuline, leur permettant d'absorber le sucre contre un gradient de concentration
- au niveau du cerveau, du foie, des érythrocytes, de la médullaire rénale et des cellules  $\beta$  du pancréas, le glucose pénètre très facilement, sans qu'il existe de système transporteur réclamant de l'énergie supplémentaire.

(Perlemuter, 2003, A)

Dans la totalité des systèmes cellulaires, le glucose doit être transformé en glucose-6-phosphate pour être utilisé par la cellule (le glucose n'est présent sous forme libre que dans le globule rouge). Cette phosphorylation suppose que les cellules soient équipées d'un système enzymatique (hexokinase) et riches en énergie fournie par l'ATP (adénosine-5'-triphosphate).

(Perlemuter, 2003, A)

Le glucose présent dans le compartiment sanguin peut être capté par certains tissus indépendamment de l'insuline. C'est la captation basale. Cette captation augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la glycémie par un effet d'action de masse. Cependant, si le glucose-6-phosphate s'accumule dans la cellule, à cause d'une entrée du glucose supérieure à celle requise pour le métabolisme, le glucose-6-phosphate inhibe l'hexokinase et donc la phosphorylation du glucose (rétrocontrôle). Le glucose libre pénétrant dans la cellule augmente et réduit le gradient de concentration, ce qui aboutit à freiner le transport de glucose.

A côté de ce transport basal, il existe un mécanisme de transport insulino-dépendant du glucose. Le transport de glucose contrôlé par l'insuline dépend du transporteur de glucose GLUT-4, surtout exprimé dans les tissus insulino-dépendants consommateurs de glucose : le muscle squelettique, les adipocytes, le muscle cardiaque. GLUT-4, comme les autres transporteurs du glucose, est une molécule très hydrophobe insérée dans les membranes cellulaires. L'effet de l'insuline sur le transport du glucose est lié à une augmentation du nombre de transporteurs du glucose à la surface des cellules. En effet, en absence d'insuline, les transporteurs sont situés dans des vésicules intracellulaires, alors qu'en présence d'insuline ils sont retrouvés dans la membrane plasmique. Ce processus qui permet aux transporteurs de gagner la membrane cellulaire à partir d'un compartiment intracellulaire est appelé translocation et représente le principal mode d'action de l'insuline pour augmenter le transport de glucose circulant. Mais l'insuline augmente également les capacités intrinsèques des transporteurs de glucose dans la membrane plasmique (augmentation de la quantité de glucose transporté par chaque transporteur par unité de temps). L'insuline augmente ainsi le passage du glucose du flux sanguin vers le compartiment intracellulaire.

(Grimaldi, 2009)

L'utilisation du glucose par les différents organes principaux consommateurs est décrite par Grimaldi (2009) :

Le cerveau se caractérise par une activité métabolique intense : il oxyde environ 120 g

de glucose par jour, soit 20% de la dépense énergétique journalière du corps entier. La barrière sang-cerveau empêche le cerveau d'utiliser les lipides comme substrat énergétique de telle sorte que le cerveau est dépendant de l'apport en glucose pour son fonctionnement quotidien (sauf en cas de jeûne prolongé où les corps cétoniques peuvent être utilisés). Le glucose est transporté dans les neurones *via* les transporteurs GLUT-3 dont le fonctionnement est insulino-indépendant. Le transport du glucose vers les neurones est maintenu tant que la glycémie est au-dessus de 2 mmol/L. Il existe également des transporteurs de glucose GLUT-1 situés dans la barrière hémato-encéphalique permettant au glucose de la traverser.

A l'état basal, le muscle est un faible consommateur de glucose *via* les transporteurs GLUT-1. Lors de l'imprégnation en insuline, le muscle augmente sa captation de glucose grâce à la translocation, du cytoplasme vers la membrane, des transporteurs de glucose GLUT-4. Ceci permet au muscle de capter le glucose circulant afin de l'oxyder ou de le stocker sous forme de glycogène.

Le tissu adipeux blanc capte du glucose *via* des transporteurs insulino-dépendants GLUT-4. Cette étape est nécessaire lors de la ré-estérification des acides gras en triglycérides. Les triglycérides constituent une réserve énergétique importante dans le tissu adipeux blanc.

Si tous les tissus et cellules de l'organisme sont capables d'utiliser du glucose, seuls le foie, le rein et l'intestin sont capables d'en produire. (Grimaldi, 2009)

### 5.1.3 Rôle du foie dans le métabolisme glucidique

*D'après Perlemuter (2003, A) et Grimaldi (2009).*

Le foie est l'un des organes essentiels participant à la régulation de la glycémie. Il peut, en effet, assurer la fourniture de glucose au reste de l'organisme.

Le foie est capable :

- de recueillir le glucose apporté par la circulation porte et de stocker le glucose en excès sous forme de glycogène. C'est la glycogénogenèse, dont l'enzyme clé est la glycogène synthase.
- de transformer des substrats non glucidiques (acides aminés notamment) en glucose. C'est la néoglucogenèse.
- de mobiliser du glucose à partir de ses réserves de glycogène. C'est la glycogénolyse, dépendante de l'enzyme phosphorylase, et intervenant dès que les besoins en glucose de l'organisme augmentent.
- de libérer du glucose dans la circulation.

Le foie exprime une enzyme, la glucose-6-phosphatase, qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose. Cette étape est indispensable pour la libération du glucose dans la circulation sanguine. Le glucose ainsi libéré pourra être dirigé vers d'autres tissus dont l'activité fonctionnelle est totalement (érythrocytes, rétine, médullaire rénale) ou partiellement (cerveau) dépendante du glucose comme substrat énergétique.

Une production normale de glucose est essentielle en période postabsorptive pour le maintien de la glycémie dans ses limites physiologiques de 0,8 à 1,2 g/L.

En période postabsorptive le foie contribue de façon majoritaire à cette production (75% du glucose libéré dans la circulation d'après Grimaldi et coll., 2009) et il est le seul organe à assurer la fonction de « glucostat ». En effet, il a la capacité de mettre en réserve le glucose en excès dans la circulation sous forme de glycogène puis d'hydrolyser cette réserve en cas de besoin. Chez l'homme en période postabsorptive, d'après Grimaldi et coll., le foie produit du glucose à raison de 2 mg/min/kg de poids corporel, soit 200g/j pour un homme de

70 kg.

En période postabsorptive, le glucose produit par le foie est principalement utilisé par le cerveau (50%) et, à un degré moindre, par les muscles squelettiques (15%), les tissus de la région splanchnique (15%), les reins (10%) et les érythrocytes (10%). Il est important de souligner qu'en période postabsorptive, la plus grande partie de l'utilisation du glucose a lieu dans des tissus ou organes « insensibles » à l'insuline.

La glycogénolyse et la néoglucogenèse sont les deux mécanismes qui permettent au foie de produire du glucose. Si le jeûne se poursuit au delà de 24 heures, les réserves de glycogène sont épuisées et la production hépatique de glucose provient totalement de la néoglucogenèse.

A l'inverse, lors du repas, le captage hépatique du glucose augmente, ce qui permet au foie de reconstituer ses réserves de glycogène (= glycogénogénèse). Le transport du glucose à travers la membrane de la cellule hépatique est rapide, dépendant d'un transporteur à capacité élevée GLUT-2, et indépendant de l'insuline. Parallèlement, suite à un apport alimentaire de glucose, la production hépatique de glucose va diminuer de 60% par rapport à sa valeur basale.

Le foie est donc capable de stocker ou de libérer du glucose en fonction des besoins de l'organisme. Il est capable de modifier sa production de glucose en fonction de la glycémie ambiante, phénomène appelé autorégulation hépatique. Le glucose lui-même est capable de contrôler son propre métabolisme par le foie.

Concernant un éventuel rôle des reins et des intestins dans la production et libération de glucose dans l'organisme, les deux auteurs donnent des informations contradictoires :

Si Perlemuter et coll. indiquaient en 2003 que les reins, à l'état de jeûne, étaient également capables de néoglucogenèse pour leurs propres besoins mais incapables de libérer ce glucose dans le sang, en 2009, Grimaldi et coll. écrivaient qu'en période postabsorptive, 25% du glucose libéré dans la circulation proviennent des reins. En revanche, les deux auteurs s'accordent à dire que les reins ne contiennent pas de réserve de glycogène. D'après Grimaldi et coll., le glucose libéré au cours du jeûne par les reins résulte à la fois d'une néoglucogenèse rénale accrue et d'une diminution de l'utilisation du glucose par les tubules distaux (ces derniers utilisant alors plutôt les acides gras libres ou les corps cétoniques). Grimaldi et coll. indiquent également que, en plus du foie et des reins, les intestins pourraient, dans certaines conditions (jeûne prolongé, DT1), exprimer la glucose-6-phosphatase et les enzymes de la néoglucogenèse, et une production nette de glucose pourrait y être mesurée, à la fois chez l'Homme et le rongeur.

#### 5.1.4 Régulation physiologique de l'homéostasie glucidique

La glycémie de l'Homme doit être maintenue dans des limites assez strictes. Ceci est crucial pour éviter les troubles liés à l'hypo- et à l'hyperglycémie.

Les effets de l'hypoglycémie se manifestent à court terme et sont liés au manque de glucose pour le cerveau. Les symptômes neuroglycopéniques apparaissent lorsque la glycémie devient inférieure à 0,5 g/L et se traduisent d'abord par une perte des fonctions cognitives puis une léthargie, un état comateux, l'apparition de convulsions, des troubles irréversibles du cerveau et le décès. Les effets délétères de l'hyperglycémie se manifestent à plus long terme : rétinopathie, néphropathie, etc.

Un contrôle strict de la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/L est donc nécessaire.

Un état d'équilibre est atteint lorsque les apports de glucose dans la circulation sanguine sont exactement contrebalancés par le captage du glucose sanguin par les tissus

utilisateurs de ce substrat.  
(Grimaldi, 2009)

#### 5.1.4.1 Hormone hypoglycémiant : l'insuline

##### 5.1.4.1.1 Structure et biosynthèse

L'insuline, sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots du pancréas endocrine, est un polypeptide de taille assez modeste, avec un poids moléculaire d'environ 6kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. La chaîne A de l'insuline humaine comporte 21 acides aminés, et la chaîne B en comporte 30. (Grimaldi, 2009).

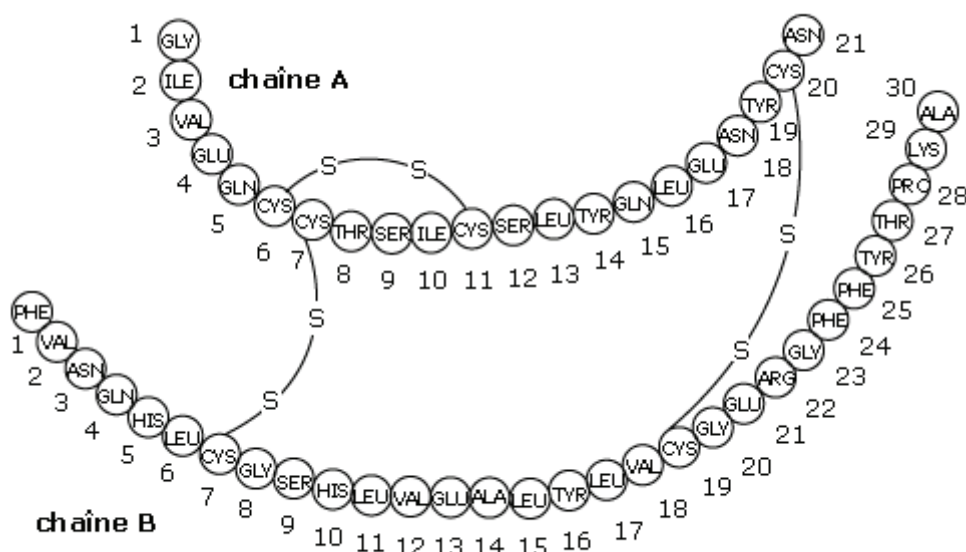


Figure 1, d'après le site Internet Maxicours : Structure bicaténaire de l'insuline.

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11. Il contrôle en fait la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-pro-insuline, une protéine de 11,5 kDa.

Le glucose est un agent stimulant puissant de la biosynthèse d'insuline, en stimulant l'expression de son gène.

L'expression du gène de l'insuline est également stimulée par le GLP-1 (GLP = *Glucagon Like Peptide*), l'hormone de croissance, la prolactine et l'hormone placentaire lactogène.

L'action d'enzymes protéolytiques sur la pré-pro-insuline libérera la séquence signal d'une part et la pro-insuline d'autre part. Cette dernière est un peptide de 9 kDa contenant les chaînes A et B de l'insuline connectées entre elles par le peptide C. Cette première étape de maturation dure entre 10 et 20 minutes. La pro-insuline subira ensuite d'autres clivages pour aboutir à la libération du peptide C et à l'insuline bicaténaire.

(Grimaldi, 2009)

#### 5.1.4.1.2 Régulation de la sécrétion insulinique

Les cellules  $\beta$  ont une capacité de stockage de l'insuline élevée. Cette propriété implique une séparation nette du contrôle de la biosynthèse et de la sécrétion de l'hormone. Les agents capables d'influencer la sécrétion d'insuline agissent en modulant le processus d'exocytose réglée.

(Grimaldi, 2009)

L'insulinosécrétion est régulée d'une part par les nutriments, et d'autre part par les hormones.

Concernant les nutriments, le glucose est l'agent insulino-stimulant le plus puissant. La cellule  $\beta$  ajuste sa sécrétion au taux de glucose plasmatique, maintenant ainsi une glycémie stable. Le glucose induit une sécrétion d'insuline en deux phases : un premier pic précoce et intense, qui dure environ 3 minutes, puis une seconde phase durable et ascendante, qui tend vers un plateau. Parmi les autres nutriments, les acides aminés et les acides gras libres augmentent également la sécrétion d'insuline. Leur action (à l'exception de celle de la leucine) est cependant conditionnée par la concentration en glucose du milieu qui baigne les cellules  $\beta$ . (Perlemuter, 2003, B).

En effet, d'après Grimaldi (2009), le glucose est non seulement l'agent stimulant de la sécrétion d'insuline le plus puissant, mais il conditionne en plus la réponse sécrétoire à tous les autres stimuli (effet dit « permissif » du glucose). Ce rôle central et unique du glucose assure une protection contre l'hypoglycémie, puisqu'aucune substance ne peut activer la sécrétion d'insuline si la glycémie est trop basse.

Concernant la régulation hormonale, Perlemuter et coll. (2003, B) distinguent les hormones inhibitrices de la sécrétion d'insuline, et les hormones stimulantes.

Les hormones inhibitrices sont :

- l'insuline elle-même : elle a une action de rétrocontrôle sur sa propre sécrétion.
- l'adrénaline et les autres catécholamines, *via* les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques (les agents  $\beta$ -adrénergiques ont, au contraire, un effet stimulant sur la sécrétion insulinique).
- la somatostatine : elle bloque la sécrétion d'insuline et de glucagon. Elle diminue l'insulinémie de base, ainsi que la libération d'insuline provoquée par le glucose.

Les hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas sont :

- le glucagon : il exerce un effet insulino-sécréteur qui paraît dépendre de la concentration en glucose du milieu extra-cellulaire.
- les incrélines : un chapitre leur sera entièrement consacré dans la deuxième partie (chapitre 1.3.2).
- les agents cholinergiques : ils exercent un effet semblable à celui du nerf vague.

La sécrétion d'insuline se caractérise par une double pulsativité, décrite ainsi par Perlemuter et coll. (2003, B) :

- une pulsativité rapide, de haute fréquence réglée toutes les 12 à 14 minutes, propriété intrinsèque de la cellule  $\beta$
- des oscillations lentes de 90 à 120 minutes, qui semblent répondre aux boucles de régulation glucose-insuline : ici, ce serait un équilibre entre la production hépatique de glucose et la sécrétion insulinique qui réglerait ces oscillations.

#### 5.1.4.1.3 Effets métaboliques

*D'après Perlemuter (2003, B) et Grimaldi (2009).*

L'insuline est la seule hormone qui diminue la glycémie.

Elle inhibe la production hépatique de glucose et augmente le captage de glucose, principalement par les muscles et à un degré moindre par le foie, le cœur et le tissu adipeux.

Le rôle de l'insuline sur le captage du glucose par les tissus *via* les transporteurs GLUT-4 a été exposé dans le chapitre 5.1.2 de cette première partie. Dans les muscles, l'insuline stimule la synthèse de glycogène.

Pour inhiber la production hépatique de glucose, l'insuline agit sur deux mécanismes :

- elle stimule la synthèse de glycogène en activant la glycogène synthase et en inhibant la glycogène phosphorylase.
- elle inhibe la néoglucogenèse.

Les actions de l'insuline sont contrecarrées par les hormones contre-régulatrices (glucagon et catécholamines) qui sont sécrétées durant le stress, le jeûne et l'hypoglycémie, c'est à dire lorsque du glucose doit être immédiatement mobilisé pour restaurer une normoglycémie.

En plus de son rôle dans le maintien de l'homéostasie glucidique, l'insuline intervient dans les métabolismes lipidique et protéique : elle stimule la synthèse des lipides et des protéines et elle diminue la lipolyse.

#### 5.1.4.2 Systèmes hyperglycémiant

*D'après Perlemuter (2003, C) et Grimaldi (2009).*

##### 5.1.4.2.1 Le glucagon

C'est un polypeptide monocaténaire constitué de 29 acides aminés et libéré par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.

Le gène du glucagon code en fait pour une prohormone, le proglucagon, dont la maturation conduira à la production de glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas et le cerveau, et des GLP-1 et -2 (GLP = *Glucagon Like Peptide*) par l'intestin.

Le contrôle de la sécrétion de glucagon obéit au même schéma général que celui de l'insuline, mais en quelque sorte en miroir quant à l'effet du glucose.

Après un repas riche en glucides, la sécrétion de glucagon est inhibée par la forte concentration de glucose dans le sang et par l'insuline.

A l'inverse, pendant la phase post-absorptive ou lors du jeûne, l'abaissement du taux de glucose plasmatique est le premier stimulus pour la sécrétion du glucagon. Le glucagon exerce alors ses effets hyperglycémiant pour maintenir la glycémie à un niveau suffisant. Pour cela il agit sur le foie : il augmente la production hépatique de glucose en inhibant la synthèse de glycogène et en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

En plus, le glucagon a un effet insulino-sécréteur. Le rapport glucagon/insuline est primordial dans la régulation des métabolismes énergétiques : une augmentation de ce rapport favorise le catabolisme (glycogénolyse, lipolyse et cétogenèse), tandis qu'une baisse de ce rapport oriente l'organisme vers des activités d'anabolisme (glycogénogenèse, lipogenèse et



synthèse protéique).

#### 5.1.4.2.2 Les catécholamines

Adrénaline et noradrénaline interviennent dans la régulation rapide de la glycémie. La sécrétion médullo-surrénalienne en adrénaline et la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses semblent pouvoir intervenir de façon simultanée ou indépendante, suivant les circonstances.

Le plus puissant stimulus de la sécrétion de catécholamines est l'hypoglycémie, portant surtout sur l'adrénaline, alors qu'un stress, qu'elle qu'en soit la nature, stimule surtout la noradrénaline.

Les effets induits par les catécholamines sont les suivants :

- mobilisation du glucose hépatique par stimulation de la glycogénolyse et augmentation de la néoglucogenèse
- activation de la glycogénolyse musculaire (mécanisme  $\beta$ -adrénergique)
- inhibition de l'insulino-sécrétion (effet  $\alpha_2$ -adrénergique) (L'insulino-sécrétion est en revanche stimulée par l'activation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. L'effet total dépend des concentrations locales relatives d'adrénaline et de noradrénaline, ainsi que de la présence d'autres agents sécrétagogues).
- stimulation de la sécrétion de glucagon (récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques).

Le rôle des catécholamines et du glucagon est de mobiliser dans un temps très court le glucose dont l'organisme a un besoin urgent. A leurs côté, il existe d'autres messagers qui vont, eux, exercer un effet hyperglycémiant plus lent et progressif.

#### 5.1.4.2.3 Autres hormones, d'action hyperglycémiant progressive

Parmi ces hormones, le cortisol, sécrété par la corticosurrénale, exerce une action hyperglycémiant, d'où le qualificatif de « glucocorticoïde » qui lui est attribué. La sécrétion du cortisol dépend essentiellement de l'ACTH (adrénocorticotrophine) hypophysaire. Au niveau du foie, le cortisol exerce une action néoglucogénétique. Dans les tissus adipeux et musculaires, il diminue le nombre de récepteurs à l'insuline et leur affinité pour celle-ci. D'où une l'induction, par le cortisol, d'une hyperglycémie modérée, sans baisse de la sécrétion insulinique. En parallèle, le cortisol exerce des effets lipolytiques et protéolytiques.

A faibles doses, la somathormone (STH), d'origine antéhypophysaire, stimule la sécrétion d'insuline. En revanche, des taux plus importants de STH sont « diabétogène » : la STH diminue la captation du glucose par les cellules adipeuses et musculaires en agissant sur leurs récepteurs à l'insuline. Le plus puissant stimulus de la sécrétion de STH est l'hypoglycémie.

Les hormones participant à la régulation de la glycémie sont donc multiples. A leurs actions, il faut ajouter celle du système nerveux autonome, qui intervient notamment dans le contrôle de la production hépatique de glucose. Le rôle de toutes ces boucles de régulation est d'assurer le maintien d'une homéostasie glucidique, indispensable à notre survie.

Toute dysrégulation ou anomalie de ces mécanismes peut participer à l'apparition d'un diabète.

## 5.2 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le DT2

La physiopathologie du DT2, très complexe, est résumée ainsi par Monnier et coll. (2010, D) : c'est la conjonction d'une insulino-résistance (moindre sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline) et d'un défaut de sécrétion bêta-pancréatique. Plus précisément, l'installation d'un DT2 apparaît comme un processus en deux temps :

- d'abord, insulino-résistance, mais normoglycémie maintenue au prix d'une hyperinsulinémie « compensatrice »
- puis basculement dans le diabète proprement dit, quand le pancréas n'arrive plus à fournir la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie des métabolismes insulino-dépendants.

Il est important de souligner que la première période, « prédiabétique », s'accompagne en général de diverses anomalies métaboliques regroupées sous le nom de « syndrome métabolique ». Ce syndrome réunit classiquement les anomalies suivantes : un surpoids ou une obésité androïde (excès de masse grasse localisé principalement dans la région abdominale), élévation de la pression artérielle, anomalies des lipides sanguins, et bien sûr, anomalies de la glycémie, que ce soit IG, HMJ ou diabète franc.

Les deux grands mécanismes en cause dans le DT2, insulino-résistance et anomalies de l'insulino-sécrétion, vont continuer à évoluer tout au long de la vie du diabétique de type 2, faisant que la situation métabolique du patient n'est jamais stable mais caractérisée par une dégradation constante des processus sous-tendant la maladie.

Plus de précisions sur les mécanismes physiopathologiques du DT2 nous sont données par Grimaldi et coll. dans le Traité de Diabétologie de 2009. Elles sont exposées dans les chapitres qui suivent immédiatement, 5.2.1 à 5.2.5 inclus.

### 5.2.1 Insulino-résistance musculaire et adipocytaire

La relation entre le tissu adipeux, les acides gras libres et le muscle est primordiale dans l'installation de l'insulino-résistance.

Chez les diabétiques de type 2, le contenu en acides gras (AG) des muscles est augmenté (multiplié par 6) et cette augmentation intramusculaire d'AG est le facteur qui corrèle le mieux à l'insulino-résistance. Cette accumulation musculaire sera ensuite un frein à l'entrée des AG dans le muscle, entraînant alors leur rémanence dans le secteur plasmatique. L'excès d'acides gras libres provient d'une lipolyse accrue, elle-même conséquence d'une augmentation de la masse grasse et d'une altération des effets de l'insuline sur le tissu adipeux. L'augmentation des AG libres a deux conséquences majeures :

- une inhibition de l'héxokinase musculaire, à l'origine d'une baisse de la phosphorylation et du transport du glucose dans la cellule musculaire.
- une réduction de la sécrétion  $\beta$ -pancréatique par lipotoxicité.

Le tissu adipeux sécrète toute une série d'hormones dont la participation dans la physiopathologie du DT2 est de plus en plus évidente.

Parmi elles, l'adiponectine a physiologiquement la propriété d'augmenter l'oxydation des acides gras et d'améliorer l'insulino-sensibilité. Or, l'adiponectine est diminuée chez le diabétique de type 2 avec surcharge pondérale.

Deux cytokines produites par le tissu adipeux, le TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*) et l'IL-6 (Interleukine-6), seraient largement impliquées dans l'insulino-résistance, et notamment dans la diminution de la captation musculaire du glucose.

Il existerait également un lien entre insulino-résistance/risque de DT2 et protéines de



l'inflammation. Un taux élevé de protéines de l'inflammation (Protéine C Réactive, fibrinogène, etc) serait prédictif à 5 ans de la survenue d'un DT2.

### 5.2.2 Anomalies des processus hépatiques impliqués dans l'homéostasie glucidique

Le métabolisme hépatique du glucose est profondément et précocement altéré chez les diabétiques de type 2.

Le DT2 se caractérise par le maintien anormal de la production endogène de glucose par le foie après une prise orale de glucose. Suite à un apport alimentaire, la production hépatique de glucose est normalement diminuée chez le sujet sain, alors qu'elle est anormalement maintenue chez le sujet diabétique de type 2. Cette hyperproduction hépatique de glucose est le signe d'un trouble de la régulation de l'homéostasie glucidique au niveau hépatique et contribue à l'hyperglycémie post-prandiale caractéristique du DT2. L'influence de ce trouble est significative très précocement, dès le stade d'intolérance au glucose.

De plus, l'obésité et l'afflux d'acides gras libres au foie que celle-ci implique stimulent la néoglucogenèse et diminuent l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production endogène de glucose.

### 5.2.3 Atteinte des cellules $\beta$ pancréatiques et anomalies de l'insulino-sécrétion

Chez le sujet normal, la fonction cellulaire bêta s'adapte à la sensibilité périphérique des tissus en augmentant l'insulino-sécrétion de façon à prévenir l'apparition d'une hyperglycémie. Dans le DT2, l'élévation de la glycémie témoigne d'une défaillance de la cellule  $\beta$  engendrant une production d'insuline insuffisante par rapport aux besoins. Le défaut de l'insulino-sécrétion est la conséquence soit d'une dysfonction des îlots, soit d'une diminution de leur nombre, soit de l'association des deux. De plus, ces anomalies semblent évoluer dans le sens d'une dégradation avec le temps.

#### 5.2.3.1 Anomalies fonctionnelles

Les anomalies fonctionnelles correspondent à une altération de la sécrétion d'insuline, avec une diminution de la réponse sécrétoire avec perte du pic précoce, et avec une augmentation du rapport pro-insuline/insuline.

Les acides gras peuvent être inculpés pour expliquer, en partie, ces anomalies fonctionnelles : ils sont susceptibles de perturber la sécrétion insulinaire.

A cela s'ajoute la glucotoxicité : l'hyperglycémie chronique amènerait à une détérioration gluco-induite de la capacité sécrétoire d'insuline des cellules  $\beta$ -pancréatiques. L'excès de glucose au niveau de ces cellules bloquerait la sécrétion d'insuline au lieu de la stimuler (phénomène observé chez le DT2 en hyperglycémie prolongée).

#### 5.2.3.2 Perte de masse cellulaire bêta

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

Un autre mécanisme participerait à la perte de masse cellulaire bêta : le dépôt, dans les îlots pancréatiques, du polypeptide amyloïde. Ce dépôt est une caractéristique du diabète de

type 2, retrouvé chez 90% des patients, et ceux présentant les défaillances sécrétoires les plus prononcées sont ceux pour lesquels les dépôts amyloïdes sont les plus importants. Le polypeptide de l'îlot est coproduit avec l'insuline (promoteur commun aux deux gènes). Le développement d'un hyperinsulinisme est donc accompagné d'une augmentation de sécrétion du polypeptide. Le polypeptide produit en quantité excessive précipite. Cette précipitation est aggravée par l'hyperglycémie et conduit à la formation de fibrilles à l'origine de la dégénérescence des îlots pancréatiques. Le polypeptide amyloïde est donc un des facteurs importants participant à la réduction de la masse cellulaire bêta.

#### 5.2.4 Anomalies physiopathologiques de « l'effet incrétine » chez le DT2

Ce point sera développé dans la deuxième partie, chapitre 1.3.3.

#### 5.2.5 Mécanismes d'auto-aggravation

Une fois enclenché, le DT2 est à l'origine d'un cercle d'auto-aggravation, véritable cercle vicieux. L'hyperglycémie exerce un effet toxique en étant elle-même capable d'induire l'apoptose au niveau de la cellule  $\beta$ . Une fois apparue, l'hyperglycémie chronique est un facteur de diminution de l'insulino-sécrétion. De plus, elle pourrait entraver l'action de l'insuline en étant responsable de la glycation de cette dernière : l'insuline glyquée est moins efficace, avec une capacité de liaison à son récepteur moindre.

De plus, le vieillissement s'accompagne physiologiquement d'une légère réduction des capacités d'insulino-sécrétion et surtout d'une augmentation de l'insulino-résistance, en particulier au niveau musculaire.

#### 5.2.6 Désordres glycémiques observés dans le DT2 et mécanismes sous-tendant

*D'après Monnier et coll. (2010, B)*

Chez le sujet non diabétique, la GAJ est d'environ 1g/L et les pics post-prandiaux dépassent rarement 1,40 g/L.

Le diabète de type 2 se manifeste par des anomalies qui peuvent concerner à la fois les glycémies pré- et post-prandiales.

Les glycémies pré-prandiales sont majorées chez le DT2, et leur augmentation est en générale proportionnelle aux troubles de l'insulinosécrétion.

Les taux d'insulinémie à jeun et pré-prandiaux sont souvent dans la zone normale chez les DT2. L'élévation de la glycémie de jeûne (avant le petit-déjeuner) et de manière plus générale en période pré-prandiale est donc liée à une inadéquation entre la résistance à l'insuline des tissus périphériques et la capacité d'insulinosécrétion du sujet. Ainsi, un sujet diabétique a toujours une baisse de l'insulinosécrétion relative, même si l'insulinosécrétion basale est conservée en valeur absolue.

Les hyperglycémies après le repas sont plus longues et plus amples chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Le glucagon joue un rôle important dans l'intolérance au glucose en période post-prandiale chez le diabétique de type 2. Chez le non-diabétique, en période post-prandiale ou à la suite d'une charge orale de glucose, l'insulinémie augmente et la glucaconémie diminue et la production endogène de glucose (glycogénolyse et néoglucogenèse) est fortement inhibée. Ces mécanismes physiologiques ont pour effet de limiter l'excursion post-prandiale de la

glycémie. Chez les diabétiques de type 2, la sécrétion d'insuline est réduite et retardée, la glucagonémie n'est pas diminuée et la production de glucose n'est pas freinée. L'absence d'inhibition de la production de glucose en réponse à l'hyperglycémie est responsable de la majoration de l'hyperglycémie post-prandiale chez le DT2.

D'après Monnier et coll., ces désordres glycémiques apparaissent classiquement dans l'ordre chronologique suivant au cours de l'évolution de la maladie : dans un premier temps, la détérioration du profil glycémique porte préférentiellement sur les glycémies post-prandiales, tandis que les glycémies à jeun et pré-prandiales restent voisines de la normale. Chez ces patients, les traitements devront donc préférentiellement agir sur les glycémies post-prandiales. C'est le cas des inhibiteurs des alpha-glucosidases et des inhibiteurs de la DPP-IV qui s'avèrent donc intéressants dans ces situations. Puis deux anomalies supplémentaires peuvent apparaître au cours de la progression de la pathologie :

- une dégradation, à la hausse, de la glycémie en fin de nuit = phénomène de l'aube
- une montée excessive de la glycémie après le petit-déjeuner = phénomène de l'aube étendue

Puis peu à peu c'est une dégradation complète du profil glycémique qui peut s'installer, avec une augmentation de l'ensemble des glycémies.

Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène et surtout multifactorielle caractérisée par deux anomalies essentielles, le trouble de la sécrétion des cellules  $\beta$  (= défaillance de l'insulino-sécrétion), et l'entrave à l'action de l'insuline (= insulino-résistance). La contribution relative de chacune de ces anomalies varie probablement d'un patient à l'autre, et influence le cours de la maladie. L'augmentation des acides gras libres est fortement impliquée dans le développement et l'aggravation de l'insulino-résistance. Ce qui distingue les sujets qui développent ou non un DT2 est probablement leur niveau critique plus ou moins haut de compensation de l'insulino-résistance. Des défauts génétiques sous-tendent certainement les deux anomalies de la pathogénie de la maladie. Ils sont amplifiés par des facteurs environnementaux comme la diététique et la sédentarité. La sédentarité aggrave l'insulino-résistance. La diététique joue un rôle aussi bien dans l'insulino-résistance que dans la défaillance des cellules  $\beta$ . C'est donc l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un diabète de type 2.

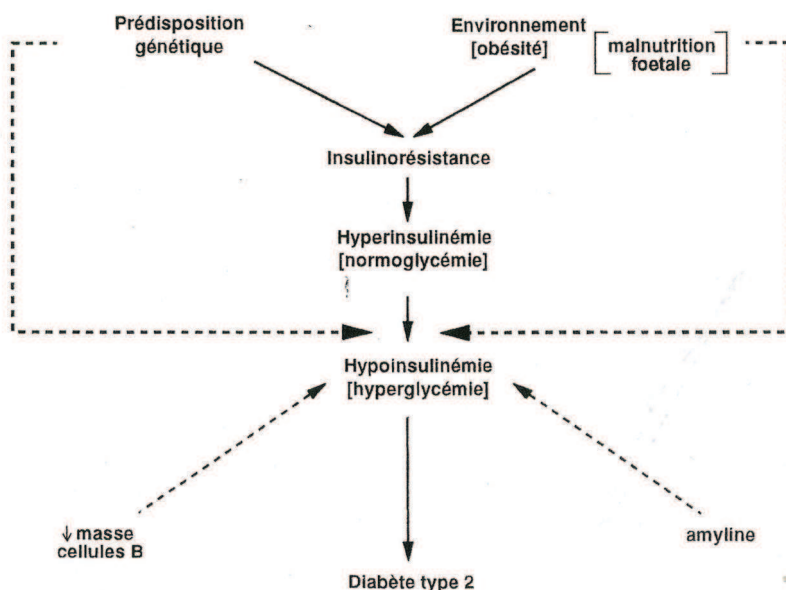


Figure 2, d'après Buysschaert, 2011, A : Etiopathogénie du diabète de type 2.

## 6 Surveillance glycémique

### 6.1 Autosurveillance

L'autosurveillance glycémique est réalisée à domicile par le patient lui-même (ou une tierce personne : proche, infirmier, etc.). Elle correspond à la mesure de la glycémie à partir d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt et déposée sur une bandelette insérée dans un lecteur glycémique portatif. Le résultat est donné en quelques secondes. Si besoin, ces mesures peuvent être réalisées pluri-quotidiennement, avant et après les repas.

Dans la dernière recommandation conjointe HAS/ANSM sur le diabète de type 2, parue en Janvier 2013, l'autosurveillance glycémique 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'autosurveillance glycémique chez les patients sous antidiabétiques oraux ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée par la HAS.

En revanche, d'après Grimaldi et coll. (2009), l'auto-surveillance glycémique est indispensable chez tous les diabétiques de type 2 traités par insuline, pour dépister une hypoglycémie et adapter les doses d'insuline. Chez les malades sous traitement antidiabétique oral, l'auto-surveillance glycémique peut être utile pour l'éducation du patient, s'il souhaite réellement se prendre en charge correctement, et à titre transitoire en cas de déséquilibre du diabète, de maladie intercurrente ou de modification importante du traitement. Dans tous les cas, les déterminations glycémiques doivent être en nombre suffisant et les résultats notés sur un carnet pour être analysés avec le médecin lors de chaque consultation.

### 6.2 Hémoglobine glyquée HbA1c

Le dosage de la glycémie à jeun ou après les repas, au laboratoire d'analyses médicales n'a aucune justification chez un diabétique de type 2. Chez un patient qui réalise une auto-surveillance glycémique, le seul intérêt peut être de vérifier, 1 à 2 fois par an, la fiabilité de son lecteur glycémique et/ou de sa technique d'utilisation.

Le paramètre biologique qui doit être utilisé pour évaluer l'équilibre glycémique des diabétiques est l'hémoglobine glyquée HbA1c, reflet de la moyenne de l'ensemble des valeurs glycémiques au cours des 3 derniers mois.  
(Grimaldi, 2009)

Monnier et coll. (2010, B) exposent le processus de formation de l'HbA1c et son intérêt comme indicateur des glycémies. L'HbA1c est le résultat d'une réaction générale connue sous le nom de glycation non-enzymatique des protéines et qui se traduit par la fixation d'un glucide simple, le glucose, sur un résidu amine de protéine. L'HbA1c n'est qu'un cas particulier de cette réaction, produit de la fixation d'une unité de glucose sur la valine N-terminale d'une chaîne bêta de globine de l'HbA (hémoglobine n'ayant pas subi le phénomène de glycation). L'HbA peut également fixer des unités de glucose sur des résidus lysine qui se trouvent sur les 4 chaînes de globine entrant dans la structure de l'hémoglobine. Il n'y a donc pas identité entre l'HbA1c et l'hémoglobine glyquée. Cette dernière regroupe toutes les formes de l'hémoglobine ayant subi la glycation, quel que soit le site de cette réaction. L'HbA1c n'est qu'une forme particulière, bien que prépondérante, des hémoglobines glyquées.

Aujourd'hui, les méthodes développées pour évaluer l'hyperglycémie globale sont spécifiques de l'HbA1c, le résultat devant être fourni en pourcentages d'hémoglobine totale.

Un globule rouge natif ne contient pas d'HbA1c. Au cours de ses 120 jours de durée de vie, le globule rouge va progressivement transformer une partie de son HbA en HbA1c, cette transformation étant proportionnelle à l'hyperglycémie. En raison du renouvellement permanent de la population des érythrocytes, 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 ou 3 mois qui précèdent la prise de sang. En fait, les 30 derniers jours avant la prise de sang influent pour 50% sur le dosage de l'HbA1c.

D'un point de vue pratique, le dosage de l'HbA1c doit être effectué tous les trimestres afin de fournir une évaluation de l'équilibre glycémique sur une période qui est normalement couverte par ce dosage.

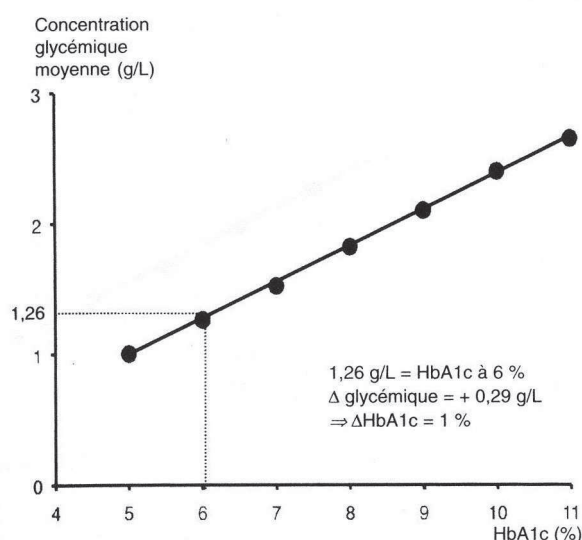


Figure 3, d'après Monnier et coll., 2010, C : Relation entre glycémie moyenne et HbA1c.

L'HbA1c est un outil majeur d'évaluation de l'équilibre glycémique des diabétiques. En revanche, la preuve de l'intérêt de son dosage comme outil diagnostique du diabète n'a toujours pas été apportée, malgré quelques résultats encourageants. Pour le moment, l'OMS a renoncé à l'utiliser dans le diagnostic du diabète. Il faut peut être attendre que la standardisation des méthodes de mesures de l'HbA1c ait progressé, mais cela ne suffira peut être pas. En effet, la reproductibilité du dosage de l'HbA1c est médiocre chez des sujets sains, même en ayant recours à une bonne technique de mesure, sans doute du fait de problèmes touchant le globule rouge ou d'artéfact de dosage (médicaments,...). Ces variations sont négligeables chez des diabétiques franchement hyperglycémiques mais pourraient prendre une part importante dans le niveau d'HbA1c et sa variabilité chez des sujets normoglycémiques ou à peine hyperglycémiques. (Grimaldi, 2009)

### 6.3 Objectifs glycémiques en terme d'HbA1c

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut évoluer au cours du temps.

La dernière recommandation HAS/ANSM (Janvier 2013) préconise, pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une **cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7%**. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. (recommandation fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve).

Cependant, la valeur d'HbA1c à atteindre peut varier en fonction du contexte



physiopathologique du patient. En Janvier 2013, la HAS a publié un tableau récapitulatif des objectifs glycémiques selon le profil du patient, en distinguant quatre sous-populations particulières du cas général :

- les sujets âgés ( $\geq 75$  ans)
- les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires
- les insuffisants rénaux chroniques
- les femmes enceintes ou envisageant de l'être

(la HAS signale qu'en l'absence d'études, ces recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que ces recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires).

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	$\leq 7\%$
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est $> 15$ ans et sans antécédent cardio-vasculaire	$\leq 6,5\%$ <sup>1</sup>
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>● avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (<math>&lt; 5</math> ans)</li> <li>● ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>● ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (<math>&gt; 10</math> ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	$\leq 8\%$
Personnes âgées	Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	$\leq 7\%$
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	$\leq 8\%$
	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	$\leq 7\%$
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>● infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>● atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>● atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>● artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>● accident vasculaire cérébral récent (<math>&lt; 6</math> mois)</li> </ul>	$\leq 8\%$
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	$\leq 7\%$
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	$\leq 8\%$
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

Tableau 3, d'après la HAS, 2013 : HbA1c cible en fonction du profil du patient diabétique de type 2.

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> Stades 3A : DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 :  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Comment atteindre ces objectifs glycémiques ?

En Janvier 2013, la HAS rappelle que la mise en place de 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 pas ou plus pour atteindre l'objectif glycémique cible.

Le traitement médicamenteux doit s'accompagner d'un maintien des MHD, qui doivent être poursuivies et réévaluées tout au long de la prise en charge.

Le dosage de l'HbA1c doit être réalisé 4 fois par an, tous les 3 mois.

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

Quelques précisions sur les MHD seront données dans le chapitre 8 de cette partie. La stratégie médicamenteuse proposée par la HAS sera présentée dans la troisième partie, chapitre 4.2.1.

L'objectif du traitement du diabète est d'obtenir un bon équilibre glycémique, afin de limiter la survenue de complications.

## **7 Complications**

L'hyperglycémie causée par un diabète de type 2 non traité ou déséquilibré expose à un risque de complications à court terme et à long terme.

A court terme, l'hyperglycémie peut se manifester par les symptômes suivants :

- soif
- polyurie
- asthénie
- amaigrissement
- flou visuel

Si elle n'est pas corrigée, l'hyperglycémie expose à un risque de complications aiguës :

- complications infectieuses
- complications métaboliques (coma hyperosmolaire)

Au début de la maladie, le diabète de type 2 est généralement silencieux. Mais à long terme, mal ou non soigné, il peut entraîner des complications chroniques graves :

- des complications microvasculaires : rétinopathie, néphropathie et neuropathie
- des complications macrovasculaires : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artérite oblitérante des membres inférieures
- le pied diabétique, conséquence des complications micro et macrovasculaires

(HAS, Janvier 2013)

Un suivi régulier du patient diabétique est nécessaire pour surveiller l'apparition d'éventuelles complications.

Les tableaux suivants présentent, à titre d'exemple, les examens de dépistage des complications qui sont réalisés à l'hôpital de semaine du service d'endocrinologie du CHU de Bois Guillaume (76) où sont accueillis des patients diabétiques. Ces données n'émanent pas de textes officiels mais ont été recueillies au cours d'un stage d'externat en pharmacie effectué dans ce service au dernier trimestre 2010.

Complications		Questions à poser au patient	Examens d'orientation ou de diagnostic	Périodicité de la surveillance	Traitement	
M I C R O A N G I O P A T H I E S	rétinopathie diabétique		fond d'œil	annuelle	laser	
	néphropathie diabétique <sup>(1)</sup>		- BU : protéinurie ? - recherche d'une microalbuminurie - dosage de la créatinine sanguine - calcul de la clairance rénale de la créatinine	annuelle	IEC et sartans néphro-protecteurs	
	neuropathie diabétique	périphérique (membres inférieurs)	- paresthésies ? - décharges électriques ? - sensations de brûlure ?	- monofilament - diapason <sup>(2)</sup>		Prégabaline LYRICA® si manifestations désagréables pour le patient
		gastroparésie (ralentissement de la vidange gastrique)	- pesanteur gastrique ? - nausées, vomissements ? - RGO ? - appétit faible ?			IPP
		neuropathie autonome cardiaque		ECG		
		dysfonction érectile / impuissance				
		neuropathie végétative / hypotension orthostatique <sup>(3)</sup>	- poussées sudorales ? souvent : défaut de sudation au niveau des membres (→ sécheresse des pieds) et excès de sudation au niveau du visage et du tronc - vertiges/"tête qui tourne" au passage d'une position allongée ou assise à debout ?	test d'hypotension orthostatique <sup>(3)</sup>		pas vraiment de traitement, essayer les bas de contention

Tableau 4, d'après stage d'externat en Pharmacie en Endocrinologie, 2010 : Complications microvasculaires du diabète de type 2.

BU = bandelette urinaire ; IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; RGO = reflux gastro-œsophagien ; IPP = inhibiteur de la pompe à protons ; ECG = électrocardiogramme



<sup>(1)</sup> Le diabète provoque une hyperfiltration glomérulaire qui est à l'origine d'une augmentation de la taille des reins à l'échographie.

<sup>(2)</sup> Les tests au monofilament et au diapason visent à évaluer la sensibilité du patient au niveau des pieds et des jambes et peuvent mettre en évidence une baisse de la sensibilité, fréquente chez le patient diabétique. Le test au monofilament consiste à effleurer la voûte plantaire, les orteils et le dessus des jambes du patient en différents points avec un petit fil rigide. Le patient a les yeux fermés et doit dire s'il ressent le stimulus et de quel côté celui-ci est appliqué. Le second test consiste à faire vibrer un diapason, à l'appliquer sur les malléoles internes et externes du patient et à demander au patient s'il ressent la vibration.

<sup>(3)</sup> L'hypotension orthostatique est un signe de neuropathie végétative. Pour diagnostiquer une hypotension orthostatique, on mesure la pression artérielle du patient allongé ; puis le patient se lève et on mesure sa pression artérielle 1 minute, 3 min. et 5 min. après son lever. La fréquence cardiaque est également mesurée simultanément à chaque prise tensionnelle. Il y a hypotension orthostatique si la PA (pression artérielle) systolique diminue de 20 mm Hg ou plus et/ou la PA diastolique diminue de 10 mm Hg ou plus dans les 3 minutes suivant le lever. Normalement, la fréquence cardiaque doit augmenter au lever : le cœur s'accélère pour compenser la baisse de tension induite par le passage de la position couchée à la position debout. Les diabétiques peuvent présenter une dysautonomie cardiaque qui se traduit par une augmentation insuffisante de la fréquence cardiaque au lever (le cœur ne compense pas bien la baisse de tension induite par le lever). L'hypotension orthostatique va provoquer une sensation de "tête qui tourne" au lever, des vertiges, voire des malaises et des chutes.

Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour l'hypotension orthostatique. On peut essayer de réduire les symptômes par le port de bas de contention et en se levant doucement, en deux temps.

Un même patient peut être atteint d'hypotension orthostatique et d'hypertension artérielle !

Complications		Questions à poser au patient	Examens d'orientation ou de diagnostic	Périodicité de la surveillance	Traitement
<b>M A C R O A N G I O P A T H I E S</b> (1)	<b>HTA<sup>(2)</sup></b>	- maux de tête ? -étourdissements ? - troubles visuels ?	mesure de la PA +/- holter tensionnel		- IEC/sartans - inhibiteurs calciques - diurétiques - β-bloquants <sup>(3)</sup>
	<b>cardiopathie ischémique / IDM</b>	douleur dans la poitrine ? à l'effort ? au repos ?	ECG	annuelle	- antiagrégant plaquettaire - statine - stent
	<b>AVC</b>		recherche d'un souffle carotidien à l'auscultation +/- écho-doppler des carotides	écho-doppler des TSA à contrôler tous les 2-3 ans chez les > 45 ans	antiagrégant plaquettaire
	<b>AOMI</b>	claudication intermittente ? périmètre de marche ?	rechercher les pouls pédieux et fémoraux → si pouls absents, IPS <sup>(4)</sup> +/- écho-doppler des membres inférieurs	écho-doppler des membres inférieurs à contrôler tous les 5 ans chez les > 45 ans	- antiagrégant plaquettaire - statine

Tableau 5, d'après stage d'externat en Pharmacie en Endocrinologie, 2010 : Complications macrovasculaires du diabète de type 2.

HTA = hypertension artérielle ; PA = pression artérielle ; IEC =inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IDM = infarctus du myocarde ; ECG = électrocardiogramme ; AVC = accident vasculaire cérébral ; TSA = troncs supra aortiques ; AOMI = artérite oblitérante des membres inférieurs, IPS = indice de pression systolique

<sup>(1)</sup> La macroangiopathie est l'association d'athérome et de médiocalcose (calcification de la media de la paroi des artères).

<sup>(2)</sup> Chez le diabétique, les objectifs tensionnels sont 130/80 mm Hg : 130 mm Hg pour la pression artérielle systolique et 80 mm Hg pour la pression artérielle diastolique.

<sup>(3)</sup> Traitements antihypertenseurs chez le diabétique :

- Les IEC et les sartans ont l'avantage d'être néphroprotecteurs. Ce sont les plus prescrits.
- Les diurétiques de l'anse (furosémide LASILIX®), par leur effet hypokaliémiant, peuvent provoquer des hyperglycémies. Le potassium est important pour la sécrétion d'insuline par le pancréas. hypokaliémie → ↓ libération d'insuline → ↓ tolérance aux glucides, ↑ glycémie
- Les β-bloquants diminuent l'adaptation à l'hypoglycémie par blocage des récepteurs β-adrénergiques des hépatocytes et des muscles (la stimulation β<sub>1</sub> adrénérique augmente la glycémie par stimulation de la glycogénolyse).

<sup>(4)</sup> L'IPS se mesure à droite et à gauche. Il correspond au rapport entre la pression systolique à la cheville et la pression systolique au bras du même côté :

IPS = Pression systolique cheville / Pression systolique bras

Normale : 0,9 - 1,3

si < 0,9 : AOMI, athérome dans les artères des membres inférieurs

si > 1,3 : médiocalcose = artère calcifiée, moins compressible (fréquent chez le diabétique)

Complications		Questions à poser au patient	Examens d'orientation ou de diagnostic	Périodicité de la surveillance	Traitement
<b>I N F E C T I O N S</b>	<b>dentaires (granulomes apicaux)</b>	douleurs dentaires ?	examiner l'état bucco dentaire +/- panoramique dentaire	dentiste tous les ans minimum	ATB
	<b>sinusales</b>		radiographie		
	<b>broncho pulmonaires</b>	toux ?	auscultation pulmonaire	radio thoracique tous les 5 ans	
	<b>urinaires</b>	- brûlures mictionnelles ? - douleurs lombaires ? - hématurie macroscopique ?	bandelette urinaire : - nitrites - leucocytes - sang +/- ECBU	annuelle ou si signes fonctionnels urinaires	
	<b>des pieds</b>	examen visuel minutieux : - intertrigo ? - onychomycose ? - hyperkératose des talons ? - fissure des talons ? - mal perforant plantaire ?		examen quotidien des pieds par le patient ou un proche  (neuropathie → baisse de la sensibilité → une petite blessure risque de passer inaperçue)	- hydratation (bi) quotidienne au DEXERYL® - éconazole (poudre, crème) / vernis antifongique - ATB <i>per os</i> - soins pédicures - chaussage confortable - marche pieds nus à proscrire

Tableau 6, d'après stage d'externat en Pharmacie en Endocrinologie, 2010 : Complications infectieuses du diabète de type 2.

ECBU = examen cyto-bactériologique des urines ; ATB = antibiotique

## **8 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)**

Dans ses dernières recommandations (Janvier 2013), la HAS rappelle que les mesures hygiéno-diététiques (MHD) doivent être expliquées au patient au démarrage de sa prise en charge et renouvelées à chaque consultation. Adopter une alimentation saine et équilibrée et pratiquer régulièrement une activité physique ou sportive seront quelques-unes des clés pour réussir à atteindre le taux de glycémie voulu ou encore le stabiliser.

Surpoids ou obésité sont des facteurs de risque importants du diabète de type 2. D'après la HAS, 80% des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses. Une baisse du poids aide à la stabilisation de la glycémie.

### **8.1 Mesures diététiques**

*Les quelques principes diététiques exposés dans cette partie sont extraits du Guide pratique du diabète, coordonné par A.Grimaldi (2005, A).*

La diététique du patient DT2 doit reposer sur une alimentation équilibrée, privilégiant l'apport en glucides lents et limitant les apports en graisses saturées et en alcool. Il ne s'agit plus aujourd'hui d'un régime hypoglucidique mais normoglycémique, modérément hypocalorique, grâce à une réduction des boissons alcoolisées et des graisses. Finalement, la composition du régime diabétique correspond à celle que les nutritionnistes conseillent pour l'ensemble de la population !

Glucides, lipides et protides ne sont pas équivalents en terme d'apport calorique : 1 gramme de lipides apporte 9 kilocalories, contre 4 kilocalories pour 1 gramme de glucides ou de protides.

Chez l'obèse, le régime doit être modérément hypocalorique. La restriction calorique proposée dépendra des résultats de l'enquête alimentaire. Proposer un régime à 2000 kilocalories/jour à quelqu'un qui en consomme habituellement 2500 est déjà une réduction importante, et lui en proposer seulement 1500 serait pour le moins irréaliste.

La restriction des apports caloriques est hiérarchisée : elle doit porter prioritairement sur la consommation d'alcool qui peut le plus souvent être divisée par 2. Un verre standard de boisson alcoolisée amène 10 grammes d'alcool, soit 70 kilocalories. La restriction calorique doit ensuite porter sur les graisses, qu'elles soient pures (huiles, beurre, margarines) ou contenues dans les aliments ou préparations (fritures, sauces, charcuteries, fromages gras, viandes grasses, pâtisseries, chocolat,...). Une cuillère à soupe d'huile amène 100 kilocalories. Ce n'est qu'en 3ème ligne qu'il faudra éventuellement diminuer l'apport en glucides. La quantité de pain peut être réduite à 150 grammes/jour (soit environ ½ baguette, 50 g de pain équivalant à 4 biscottes). Les féculents doivent être maintenus en proposant une alternance pain ou féculents, et en suggérant leur association systématique à des légumes.

Concernant les apports lipidiques, les graisses insaturées doivent être privilégiées. En effet, si toutes les graisses ont la même valeur calorique (1g = 9 kilocalories), seules les graisses saturées (= d'origine animale en dehors des poissons, c'est-à-dire : charcuteries, viandes, fromages, ainsi que certaines margarines comme la Végétaline) favorisent l'insulinorésistance et l'athérosclérose. Il est donc recommandé aux personnes diabétiques, comme à l'ensemble de la population, d'augmenter la consommation de poissons (y compris les poissons gras) et d'huiles végétales poly- et mono-insaturées. Les huiles mono-insaturées (olive, arachide, colza) améliorent l'insulinosensibilité.

Quant aux apports glucidiques, ils doivent être fragmentés pour éviter les poussées hyperglycémiques. Il était auparavant classique de considérer les sucres complexes (amidon) comme étant les sucres lents et les sucres simples (mono- ou disaccharides : saccharose, lactose, fructose) comme étant les sucres rapides. Cette classification est en fait inexacte. En effet, l'amidon de pain ou des biscottes, « débobiné » quasi instantanément par les amylases digestives, est un sucre rapide, alors que le chocolat, riche en graisses, est un sucre lent. C'est pourquoi il est désormais classique de s'appuyer sur deux autres notions :

- la rapidité de l'ascension glycémique après l'ingestion de glucides : elle dépend du temps de transit gastrique et de l'accessibilité aux enzymes digestives. La rapidité de la vidange gastrique est diminuée par l'augmentation de la teneur en graisses et en protéines et par la richesse en fibres alimentaires. De même, les aliments solides sont digérés plus lentement que les liquides (une pomme, plus lentement qu'un jus de pomme par exemple) et les aliments froids sont moins rapidement absorbés que les aliments tièdes. Quant à l'accessibilité aux enzymes digestives, elle dépend surtout de l'existence éventuelle d'une enveloppe fibreuse plus ou moins respectée par une préparation industrielle et par la cuisson.
- l'index glycémique, c'est-à-dire l'importance de l'hyperglycémie provoquée par un aliment, relativement à un aliment de référence (glucose ou pain). Trois catégories d'aliments peuvent être distinguées en fonction de la valeur de leur index glycémique (IGly) :
  - les aliments fortement hyperglycémisants, avec un IGly élevé (70-100) : pain blanc, pommes de terre, semoule
  - les aliments modérément hyperglycémisants, avec un IGly moyen (40-60)
  - les aliments peu hyperglycémisants, avec un IGly bas (20-40) : fructose, laitages, légumineuses (haricots, lentilles)

Les édulcorants peuvent être proposés. Il faut cependant être attentif aux mentions figurant sur les emballages alimentaires. Ainsi, si la mention « sans sucre » indique que le produit ne contient pas de saccharose elle n'exclut pas la présence d'autres glucides. Par exemple, un jus de fruits estampillé « sans sucre » ne contient pas de saccharose mais renferme le « sucre » des fruits (fructose). Autre exemple, les bonbons sans « sucre » peuvent contenir des dérivés du glucose appelés « polyols » qui sont des « glucides assimilables ».

Enfin, une règle de base de la diététique du diabétique, mais qui devrait s'appliquer à l'ensemble de la population, est la répartition de l'apport calorique quotidien sur aux moins trois repas : petit-déjeuner, déjeuner, dîner. Ceci permet d'éviter les grignotages et compulsions alimentaires. Il est capital de ne pas sauter le petit-déjeuner.

Chez le diabétique, il est parfois judicieux de proposer une collation systématique vers 16-17h : fruit et/ou laitage + thé ou café.

## 8.2 Exercice physique

D'après Grimaldi et coll. (2005, B), l'exercice physique est aussi important que l'équilibre alimentaire pour le traitement du diabète de type 2.

L'exercice physique ne se limite pas au sport. C'est aussi l'activité quotidienne. Pour être efficace, il doit être suffisamment prolongé et quasi quotidien. C'est un changement du mode de vie qui doit être instauré.

Grimaldi et coll. (2005, B) exposent plusieurs arguments en faveur des bénéfices de l'exercice physique dans la prise en charge du DT2.

Tout d'abord, des arguments d'ordre physiopathologique : le tissu musculaire est important pour le métabolisme du glucose. Il est le siège d'une compétition entre les substrats énergétiques, acides gras libres et glucose. Cette compétition se fait physiologiquement au détriment du glucose. Ce déséquilibre compétitif est en fait corrigé au cours de l'exercice physique où le glucose devient un carburant indispensable. L'activité physique, par l'intermédiaire de l'activation de l'AMP kinase, provoque la translocation des protéines GLUT4 d'un pool distinct de celui mobilisé par l'insuline. En quelque sorte, l'exercice physique a, au niveau du tissu musculaire, un effet « *insuline like* ». L'augmentation du transport intramusculaire de glucose persiste 12 à 24 heures après un effort suffisamment intense. En effet, la diminution du stock de glycogène musculaire entraîne une activation de la glycogène synthase et une augmentation du transport intramusculaire du glucose, et ce jusqu'à réplétion des stocks de glycogène.

Les données épidémiologiques constituent un autre argument en faveur d'un bénéfice net de l'exercice physique dans l'apparition et l'évolution d'un diabète de type 2. Les auteurs indiquent que, dans l'ensemble de la population du globe, le DT2 est plus fréquent dans les populations urbaines sédentaires que dans les populations rurales actives.

Enfin, les derniers arguments exposés par les auteurs sont d'ordre clinique. L'activité physique a une action hypoglycémisante nette et donc évaluable par le patient lui-même grâce à l'autosurveillance glycémique, par mesure des glycémies capillaires avant l'effort et 1 à 2h après, pour un effort soutenu d'au moins 30 minutes. De plus, l'activité physique exerce un effet psychologique positif et sa prescription permet de « rompre » avec l'obsession calorique en orientant le patient vers une prise en charge plus globale de sa santé.

Les mesures hygiéno-diététiques sont primordiales dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. Cependant, elles ne sont pas toujours suffisantes et la progression de la pathologie peut nécessiter la mise en place d'un traitement médicamenteux. La partie suivante s'intéressera aux différentes classes de médicaments antidiabétiques.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**TRAITEMENT MEDICAMENTEUX**  
**DU DIABETE DE TYPE 2**

Les deux principales anomalies conduisant à l'apparition et à l'aggravation d'un diabète de type 2 sont l'insulino-résistance 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.

*Sauf mention contraire, les informations figurant dans cette deuxième partie sont extraites de la 2ème édition du Traité de diabétologie publié en 2009 par André Grimaldi et collaborateurs.*

## **1 Les insulinosécrétagogues**

### **1.1 Les sulfamides hypoglycémiants (SH) ou sulfonylurées**

#### **1.1.1 Mécanisme d'action**

Les sulfamides hypoglycémiants ont un effet insulino-sécréteur, potentialisé par le glucose, mais exercé également à glycémie basse. Cet effet correspond à une libération d'insuline préformée et non à une augmentation de la synthèse d'hormone.

L'action insulinosécrétrice des SH passe par une réduction de la perméabilité membranaire au potassium à l'origine d'une dépolarisation de la membrane des cellules  $\beta$  pancréatiques. A l'état basal, la charge intracellulaire est négative, avec un potentiel de membrane d'environ -70mV, résultant d'une sortie majoritaire de potassium hors de la cellule. La cible moléculaire des SH est une protéine de la famille des transporteurs ABC (*ATP binding cassette*), appelée SUR (*sulfonylurea receptor*). La protéine SUR est associée au canal potassique de la membrane des cellules  $\beta$  pancréatiques. Les SH, en se fixant sur la protéine SUR, provoquent la fermeture du canal potassique, induisant une dépolarisation membranaire par réduction de la différence de potentiel. Cette dépolarisation conduit à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. L'influx de calcium à l'intérieur des cellules  $\beta$  provoque la migration des vésicules d'insuline vers la membrane plasmique et leur exocytose.

#### **1.1.2 Pharmacocinétique**

L'absorption digestive de la plupart des SH est quasi complète, sans effet de premier passage.

Les SH circulent essentiellement sous forme liée aux protéines, principalement à l'albumine.

Ils sont biotransformés au niveau hépatique. Leurs métabolites, à l'exception de ceux du glibenclamide, sont inactifs ou ont une activité partielle mais qui ne participe pas à l'effet hypoglycémiant en l'absence d'accumulation anormale.

Leur élimination est principalement urinaire, mais la voie biliaire joue un rôle non négligeable pour le glibenclamide et le glimépiride.



DCI	Liaison protéique	½ vie d'élimination	Métabolisme	Élimination
Carbutamide	75%	45h	faible, métabolites inactifs	rénale 80%
Glibenclamide (Glyburide aux EUs)	99%	4-11h	fort, 2 métabolites actifs	hépatique 60% rénale 40%
Gliclazide	94%	12-20h	presque total, métabolites inactifs	rénale 90%
Glipizide	98,4%	2-4h	90%, métabolites inactifs	rénale 85% hépatique 15%
Glimépiride	> 99%	5-8h	fort, 2 métabolites dont 1 actif	rénale 58% hépatique 35%

Tableau 7, d'après Grimaldi et coll., 2009 : Paramètres pharmacocinétiques des différents sulfamides hypoglycémiants disponibles en France.

DCI = dénomination commune internationale ; EUs = Etats Unis

### 1.1.3 Effets indésirables

Le principal inconvénient des SH est le risque d'hypoglycémie, qui représente l'effet indésirable le plus fréquent. Le plus souvent, il s'agit d'accidents mineurs survenant suite à une activité physique inhabituelle ou à un retard dans la prise alimentaire. Un resucrage oral rapide permet de les corriger. Plus rarement, des hypoglycémies graves peuvent survenir. Leur fréquence a été évaluée à 0,22 pour 1000 années-patients et leur mortalité chez les patients nécessitant une hospitalisation de 3,4 à 10%. Les principales causes favorisant la survenue d'une hypoglycémie sous SH sont :

- l'âge élevé
- une interruption prolongée des apports alimentaires
- une insuffisance rénale ou hépatique
- une prise d'alcool
- des interactions médicamenteuses

Le traitement des hypoglycémies sévères sous SH nécessite généralement des perfusions prolongées de soluté glucosé à 10% en raison d'une tendance à la récurrence du fait de la réponse insulinoïque endogène lors du resucrage, et ce d'autant qu'il existe souvent une accumulation anormale du SH ou de ses métabolites actifs.

L'autre effet indésirable fréquemment rencontré avec les SH est la prise de poids, observée avec des traitements prolongés.

Les autres effets indésirables sont extrêmement rares :

- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements)
- prurit, érythème ou urticaire réversibles à l'arrêt du traitement
- syndrome de Lyell et vascularite allergique (exceptionnels)
- thrombopénie, agranulocytose, leucopénie, anémie (anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G6PD)
- ictère cholestatique et cytolysé hépatique (exceptionnels, avec carbutamide et glibenclamide)

- effet antabuse avec flush, vomissements et tachycardie, observé lors de la prise d'alcool avec le glibenclamide ou le gliclazide

Mis à part le risque d'hypoglycémie et la prise de poids, la tolérance d'ensemble des SH est donc plutôt bonne, et aucun effet délétère à long terme n'a été relevé.

#### 1.1.4 Contre-indications et précautions d'emploi

- antécédents d'allergie aux sulfamides
- diabète insulino-dépendant
- acidocétose (+/- coma) diabétique
- insuffisance hépatique sévère, réduisant le métabolisme des SH
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), majorant le risque d'hypoglycémie, en particulier pour les SH à forte élimination urinaire (gliclazide DIAMICRON® notamment)
- grossesse, en raison du risque de passage transplacentaire de certains SH, et allaitement
- l'association au miconazole, contre-indiquée du fait du risque majeur d'hypoglycémie sévère

D'autres associations médicamenteuses doivent être envisagées avec prudence et peuvent nécessiter un ajustement posologique. Ces associations sont susceptibles de potentialiser, ou au contraire de réduire les effets des SH par différents mécanismes résumés dans le tableau suivant. L'association à la phénylbutazone est déconseillée (risque d'hypoglycémie), ainsi que celle au danazol (effet diabétogène). L'alcool est déconseillé pour les patient sous gliclazide ou glibenclamide (risque d'effet antabuse).

Médicament associé	Potentialisation de l'effet hypoglycémiant → risque d'hypoglycémie				
	Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques	↓ métabolisme hépatique	↓ élimination rénale	↓ néoglucogenèse	↑ insulinosécrétion
Salicylés	X		X	X	X
Phénylbutazone	X	X	X		
Sulfamides antibactériens	X	X	X		
Fibrates	X	X	X		
Coumariniques		X			
Miconazole		X			
Bêtabloquants		X		X	
Probénécide & allopurinol			X		
Alcool		X		X	
Réduction de l'effet hypoglycémiant → efficacité moindre					
	↑ métabolisme hépatique par induction enzymatique	↑ insulino-résistance		↓ insulino-sécrétion	
Barbituriques & rifampicine	X				
Thiazidiques		X		X	
Œstrogènes de synthèse, corticoïdes & β-mimétiques		X			

Tableau 8, d'après Grimaldi et coll., 2009 : Mécanismes des principales interactions médicamenteuses avec les sulfamides hypoglycémiantes, pouvant nécessiter des ajustements posologiques.

### 1.1.5 Place thérapeutique et pratique clinique

Les SH constituent une classe d'ADO largement prescrite en France. Ils permettent une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1,0 à 1,5%. S'il semble logique, dans la majorité des cas, de ne les utiliser qu'en seconde intention, en privilégiant d'abord un traitement agissant sur l'insulinorésistance, les SH sont souvent incontournables dans les étapes ultérieures du traitement du DT2.

L'instauration d'un traitement par SH doit se faire à doses progressivement croissantes jusqu'à atteindre une posologie efficace, et ce pour limiter le risque d'hypoglycémies.

Les SH d'action très longue sont déconseillés voire contre-indiqués (OZIDIA® glipizide DCI) chez les plus de 65 ans.

Au cours du traitement, la fonction rénale doit être surveillée au minimum une fois par an, et une vigilance doit être maintenue quant au risque d'interactions médicamenteuses.

Il est fréquent d'observer une perte d'efficacité des SH avec le temps. Il est cependant difficile de savoir si elle correspond à l'évolution naturelle de la maladie ou à une perte de sensibilité, voire une apoptose accélérée des cellules β pancréatiques, sous l'influence d'une

exposition prolongée aux SH.

DCI	Noms commerciaux	Dosage par cp	Posologie journalière maximale	Nombre de prises quotidiennes	Risque d'hypoglycémie
<b>SH à durée d'action moyenne (&lt; 12h)</b>					
Glipizide	GLIBENESE® MINIDIAB®	5mg	20mg	2 ou 3, avant le début des repas	faible
<b>SH à durée d'action longue (12-24h)</b>					
Glibenclamide	DAONIL® EUGLUCAN®	5mg	15mg	2 ou 3, avant les principaux repas	élevé ( ! sujets âgés)
	HEMIDAONIL ® MIGLUCAN®	2,5mg			
	DAONIL FAIBLE®	1,25mg			
Gliclazide	DIAMICRON®	80mg	320mg	2	
	DIAMICRON LM®	30mg, cp à libération modifiée	120mg	1, au petit déjeuner	faible
Glimépiride	AMAREL®	1,2,3 ou 4mg	6mg	1, juste avant ou pendant le petit déjeuner	
<b>SH à très longue durée d'action (≥ 24h)</b>					
Glipizide	OZIDIA®	5 ou 10mg, cp LP	20mg	1, au petit déjeuner	maximum CI chez le >65 ans
Carbutamide	GLUCIDORAL ®	500mg	1000mg		maximum CI chez le sujet âgé

Tableau 9, d'après Grimaldi et coll., 2009, Vidal 2009 et Dorosz 2010 : Modalités d'utilisation des sulfamides hypoglycémisants.

DCI = dénomination commune internationale ; cp = comprimé ; SH = sulfamide hypoglycémiant ; CI = contre-indiqué

## 1.2 Les glinides

Cette classe comporte un seul représentant sur le marché français : le répaglinide, commercialisé sous le nom de NOVONORM® depuis 2000.

### 1.2.1 Mécanisme d'action

Ce sont des insulinosécrétagogues d'action rapide et brève.

Comme les SH, les glinides agissent en bloquant les canaux potassiques des cellules  $\beta$ . Leur site de liaison sur la protéine SUR serait différent de celui des SH.

### 1.2.2 Pharmacocinétique

L'absorption du répaglinide est rapide et peu influencée par l'alimentation. Un pic de concentration est obtenu 1 heure après la prise orale. L'effet disparaît dans les 4h suivant la prise du médicament.

Le répaglinide est à 98% lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est courte (environ 1h), du fait d'un rapide métabolisme hépatique, aboutissant à la formation de métabolites tous inactifs. Ce sont principalement les cytochromes 2C8 et 3A4 qui assurent ces biotransformations. L'élimination se fait par voie biliaire à 90%. De ce fait, une insuffisance hépato-cellulaire modifie fortement la demi-vie du répaglinide.

En revanche, sa pharmacocinétique est peu influencée par l'âge ou une insuffisance rénale de sévérité moyenne.

### 1.2.3 Effets indésirables

- hypoglycémie, avec un risque légèrement réduit par rapport aux SH
- prise de poids

### 1.2.4 Contre-indications et précautions d'emploi

- hypersensibilité au répaglinide
- diabète insulino-dépendant
- acidocétose (+/- coma) diabétique
- insuffisance hépatique sévère
- grossesse et allaitement (absence d'études)
- association au gemfibrozil LIPUR® (risque majeur d'hypoglycémie, le gemfibrozil étant un inhibiteur du cytochrome 2C8)

Le répaglinide étant fortement métabolisé par les cytochromes 2C8 et 3A4, un suivi particulier devra être entrepris en cas d'administration simultanée d'un inhibiteur (macrolides, antifongiques azolés, ciclosporine...) ou d'un inducteur de ces cytochromes. Ces associations ne sont pas strictement contre-indiquées (hormis celle avec le gemfibrozil) ou déconseillées mais nécessitent des précautions d'emploi, avec éventuellement un ajustement posologique. (Vidal, 2012).

Glinides et sulfamides hypoglycémiantes ne doivent pas être associés.

### 1.2.5 Place thérapeutique et pratique clinique

Le répaglinide est disponible sous forme de comprimés dosés à 0,5, 1 ou 2mg.

Il peut être utilisé seul ou en association à la metformine.

La posologie doit être augmentée progressivement, jusqu'à une dose maximale de 4mg par prise et 16mg par jour. La prise s'effectue 2, 3 ou 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 ajouter) une dose correspondant à ce repas.

Chez le DT2, une prise préprandiale de répaglinide exerce un effet insulinosécréteur et une amélioration du contrôle glycémique proportionnels à la dose dans l'intervalle 0,5 à 4mg. L'adaptation de la dose se fera en fonction de la glycémie post-prandiale.

Plusieurs essais contrôlés ont démontré l'efficacité du répaglinide en monothérapie ou en association à la metformine, avec un effet prédominant sur les glycémies post-prandiales, mais également une baisse significative de la glycémie à jeun et de l'HbA1c quand le médicament est administré avant chaque repas.

La souplesse d'utilisation du répaglinide (un repas = une prise) peut le rendre attractif pour des patients ayant une activité ou des horaires de repas variables. Cependant, la nécessité de prises multiples peut avoir un impact défavorable sur l'observance thérapeutique.

Le répaglinide peut également s'avérer intéressant en cas d'insuffisance rénale, qui limite fortement le recours à d'autres classes d'antidiabétiques oraux.

En revanche, du fait de son élimination par voie hépatique, son utilisation est à éviter chez les sujets alcooliques chroniques.

## 1.3 Les incrétino-mimétiques et incrétino-modulateurs

### 1.3.1 « L'effet incrétine »

#### 1.3.1.1 Historique et définition

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 l'explication suivante : en réponse à l'ingestion de nutriments, des messagers sont produits par la muqueuse intestinale et stimulent la sécrétion d'insuline qui permettra de diminuer la glycémie. Ces messagers sont baptisés « incrétines » et la majoration de la réponse insulinaire qu'ils induisent en réponse à l'ingestion de glucose est « l'effet incrétine ». (Virally, 2008)

#### 1.3.1.2 Contribution à la régulation de la glycémie chez le sujet sain

Dans une situation physiologique normale, plus de 50% de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas serait liée à « l'effet incrétine » (Virally, 2008).

Les incrétines jouent donc un rôle majeur, *via* l'insulinosécrétion, dans la limitation des excursions glycémiques postprandiales.

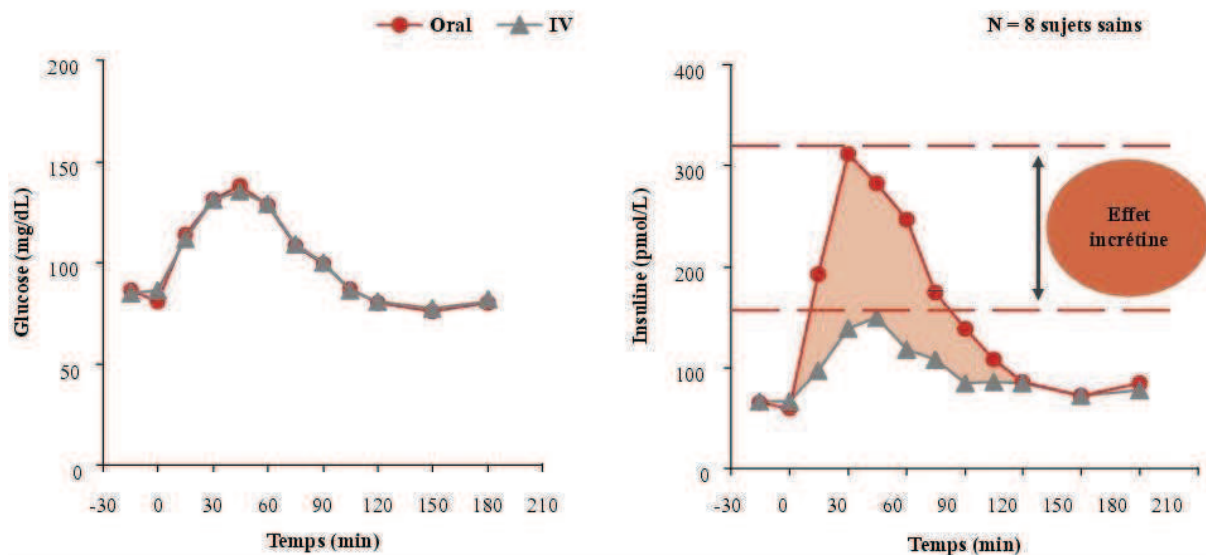


Figure 4, d'après Virally et coll., 2008 : Amplification de l'insulinosécrétion par « l'effet incrétine » après glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse.

### 1.3.2 Les incrétines

#### 1.3.2.1 Historique et définition

Deux hormones participent à « l'effet incrétine » chez l'Homme.

La première incrétine a été isolée en 1973 à partir d'intestins de porcs. Initialement nommée *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) du fait de sa capacité à inhiber la sécrétion d'acide gastrique, elle fut rebaptisée ultérieurement *Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide*.

La seconde incrétine, le *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1), a été découverte en 1984 et est issue du clonage et du séquençage du gène du proglucagon. (Virally, 2008)

#### 1.3.2.2 Structure, sécrétion, pharmacocinétique

GIP et GLP-1 sont des peptides constitués respectivement de 42 et 37 acides aminés.

GIP est sécrété par les cellules K du duodénum (région proximale de l'intestin), tandis que le GLP-1 est libéré par les cellules L du jéjunum et de l'iléon (régions distales de l'intestin) après clivage protéolytique différentiel de la molécule de prépro-glucagon.

Le GLP-1 est actif sous deux formes : le GLP-1<sub>7-37</sub> et le GLP-1<sub>7-36</sub>. Le GLP-1<sub>7-36</sub> représente environ 80% du GLP-1 circulant (Virally, 2008).

La libération des incrétines est secondaire au contact des nutriments dans la lumière digestive. Elle est principalement déclenchée par le glucose, mais également par les acides aminés et les acides gras libres (Grimaldi, 2009).

La sécrétion du GLP-1 en réponse à un repas est très rapide et biphasique, avec une phase précoce de 10 à 15 minutes suivie d'une phase plus longue de 30 à 60 minutes.

La libération d'incrétines est inhibée lorsque la glycémie descend en dessous de 0,55g/L (Virally, 2008). Leur sécrétion n'intervient que lorsque les concentrations plasmatiques de glucose sont supérieures ou égales à la normoglycémie (Grimaldi, 2009). Ceci constitue un mécanisme physiologique de défense contre le risque d'hypoglycémie.



GIP et GLP-1 agissent en se liant à des récepteurs spécifiques à sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G qui active la voie de l'AMP cyclique.

Une fois libérées dans le torrent circulatoire, les incrétines sont très rapidement inactivées par clivage par la Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV). Celle-ci clive leur partie N-terminale, les transformant en métabolites inactifs sur la régulation de la glycémie : GLP-1<sub>9-36</sub> et GIP<sub>3-42</sub>. En conséquence de cette rapide dégradation, les incrétines ont une demi-vie très courte, 60 à 90 secondes pour le GLP-1 (Virally, 2008).

### 1.3.2.3 Rôle dans la régulation de la glycémie

#### 1.3.2.3.1 Effets pancréatiques

##### 1.3.2.3.1.1 Stimulation de l'insulinosécrétion (GIP et GLP-1)

Les incrétines exercent un effet insulinosécrétagogue strictement glucose-dépendant, ne s'exprimant qu'en cas d'hyperglycémie, et disparaissant quand la glycémie est inférieure à 0,55g/L (Virally, 2008).

Pour stimuler l'insulinosécrétion, le GLP-1 se lie à son récepteur, le GLP-1R, présent à la surface des cellules  $\beta$ -pancréatiques. En plus d'augmenter la sécrétion d'insuline, le GLP-1 stimule la synthèse de l'hormone (Grimaldi, 2009).

##### 1.3.2.3.1.2 Inhibition de la sécrétion de glucagon (GLP-1)

Le GLP-1 freine la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante, ce qui n'empêche pas la contre-régulation hormonale pour des glycémies inférieures à 0,6g/L.

L'inhibition de la sécrétion de glucagon est secondaire à un effet direct du GLP-1 sur les cellules  $\alpha$ -pancréatiques *via* le GLP-1R mais également à un effet indirect lié à la stimulation de la sécrétion d'insuline qui inhibe celle du glucagon (Virally, 2008).

L'inhibition de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 permet de diminuer la production hépatique de glucose et participe donc au maintien de l'homéostasie glucidique en période postprandiale.

##### 1.3.2.3.1.3 Effets trophiques sur la masse $\beta$ -cellulaire (GIP et GLP-1)

Il a été montré, sur des modèles animaux, que les incrétines augmentent la survie des cellules  $\beta$  et exercent un effet trophique sur leur masse. Pour cela, les incrétines agissent par plusieurs mécanismes :

- la stimulation de la différenciation de cellules pro-génitrices
- la stimulation de la prolifération des cellules  $\beta$
- la réduction de leur apoptose

Actuellement, ces données n'ont été observées que chez l'animal et n'ont pas été confirmées chez l'Homme. Elles sont toutefois prometteuses quant à la perspective de permettre la préservation d'une masse  $\beta$  fonctionnelle. (Virally, 2008).

##### 1.3.2.3.2 Effets extra-pancréatiques (GLP-1)

Seul le GLP-1 semble exercer des effets extra-pancréatiques qui participent au maintien de l'homéostasie glucidique.



#### 1.3.2.3.2.1 Estomac et intestins

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et diminue le péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome. Ceci permet un ralentissement de l'absorption du glucose et limite donc les excursions glycémiques post-prandiales.

(Virally, 2008)

#### 1.3.2.3.2.2 Régulation centrale de l'appétit

Le GLP-1R est présent au niveau du système nerveux central et sa stimulation par le GLP-1 a un effet satiétogène. Le GLP-1 intervient ainsi dans la régulation centrale de la prise alimentaire.

	<b>GLP-1</b>	<b>GIP</b>
<b>Sécrétion de l'insuline</b>	stimulée	stimulée
<b>Sécrétion du glucagon</b>	inhibée	-
<b>Prolifération <math>\beta</math> cellulaire</b>	favorisée	favorisée
<b>Vidange gastrique</b>	ralentie	-
<b>Prise alimentaire</b>	réduite	-

Tableau 10, d'après Virally et coll., 2008 : Effets du GLP-1 et du GIP contribuant au maintien de l'homéostasie glucidique.

GLP-1 = glucagon like peptide-1 ; GIP = glucose dependent insulinotropic polypeptide

#### 1.3.2.4 Effets cardiovasculaires du GLP-1

En 2010, Halter et coll. ont synthétisé, en s'appuyant sur des données provenant de modèles animaux mais également d'études cliniques, les différents effets cardiovasculaires exercés par le GLP-1.

En plus de son rôle dans la régulation de la glycémie, le GLP-1 semble en effet avoir plusieurs actions bénéfiques au niveau cardiovasculaire.

Le récepteur au GLP-1 est largement distribué dans les tissus vasculaires. Chez la souris, il est exprimé au niveau des cardiomyocytes, de l'endocarde, de l'endothélium microvasculaire et des cellules musculaires lisses des artères coronaires. Chez l'Homme, le GLP-1R a été localisé dans le myocarde et les cellules endothéliales coronaires. Il a également été identifié dans des structures du système nerveux central telles que le noyau du tractus solitaire, laissant supposer une régulation des fonctions cardiovasculaires par le GLP-1 *via* le système nerveux végétatif.

Chez l'Homme, les agonistes du GLP-1 ont permis :

- une réduction de la pression artérielle systolique
- une réduction des paramètres lipidiques, avec baisse du cholestérol total, du LDL-cholestérol, des triglycérides et des acides gras libres
- une amélioration de la fonction endothéliale et une réduction des marqueurs de risque cardiovasculaire tels que le *Brain Natriuretic peptide* (BNP), la *high sensitivity C-Reactive Protein* (hsCRP) et le *Plasminogen Activating Inhibitor-1* (PAI-1). La variation de ces marqueurs est associée au pronostic cardiovasculaire des patients à risque.

En plus de ces bénéfices observés chez l'Homme, Halter et coll. évoquent un effet protecteur en situation d'ischémie myocardique sur des cœurs de rats : une perfusion continue de GLP-1 couplée à l'injection d'un inhibiteur de la DPP-IV avant induction de l'ischémie cardiaque permet de réduire significativement la taille de la zone infarctée. L'administration isolée de l'inhibiteur de la DPP-IV n'a pas amené cet effet cardio-protecteur, ce qui suggère que celui-ci est obtenu uniquement avec des concentrations plasmatiques de GLP-1 supra-physiologiques, nettement supérieures à celles atteintes avec un inhibiteur de la DPP-IV. Cet effet cardio-protecteur ne peut pas être exclusivement attribué à l'action de potentialisation de l'insulino-sécrétion du GLP-1 car l'effet a été observé aussi bien *in vivo* que *in vitro* sur des cœurs isolés et donc en absence d'insuline endogène. Il s'agirait donc d'un effet direct du GLP-1 sur le myocarde qui pourrait agir en augmentant l'utilisation myocardique du glucose. Cet effet cardio-protecteur semble transposable chez l'Homme : Halter et coll. mentionnent que, chez des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque aiguë dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde, la perfusion continue de GLP-1 permet une amélioration significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Concernant la pression artérielle, les études cliniques témoignent d'une baisse de la pression artérielle systolique (PAS) sous traitement par analogues du GLP-1 (liraglutide ou exénatide). La réduction de la PAS est d'autant plus marquée que la PAS initiale est élevée. D'après Halter et coll. (2010), elle atteint -11,4 mmHg après 26 semaines de traitement par liraglutide chez des patients avec une PAS initiale supérieure à 140 mmHg. En revanche, le traitement par analogue du GLP-1 n'entraîne pas de baisse de la PAS chez les patients ayant une PAS initiale < 120 mmHg. Les analogues du GLP-1 n'ont pas d'effet significatif sur la pression artérielle diastolique (PAD).

Par quel(s) mécanisme(s) le GLP-1 intervient-il sur la régulation de la PAS ?

La réduction de la PAS ne peut pas être attribuée à la seule perte de poids obtenue avec les analogues du GLP-1 car l'impact sur la PAS est observé très précocement, dès les premières semaines de traitement, avant même toute modification significative du poids. D'après Halter et coll. le GLP-1 exercerait un effet vasodilatateur direct *via* son récepteur spécifique présent au niveau vasculaire. En effet, chez le rat, l'effet vasodilatateur artériel dose-dépendant obtenu par administration de GLP-1 persiste après administration d'un inhibiteur de la NO synthase mais est inhibé par l'administration d'un antagoniste du GLP-1R. D'autre part, la présence du GLP-1R au niveau rénal a été mise en évidence chez l'Homme, et sa stimulation induit un effet diurétique et natriurétique qui pourrait contribuer à la baisse de la PAS. Enfin, la localisation de GLP-1R au niveau du système nerveux central laisse suggérer un mécanisme d'action central du GLP-1 sur la régulation de la PAS, *via* le tonus vasculaire.

Le métabolite du GLP-1 issu de son clivage par la DPP-IV, GLP-1<sub>9-36</sub>, inactif sur le plan métabolique, conserverait en revanche son effet protecteur vasculaire. Pour cela, le GLP-1<sub>9-36</sub> agirait indépendamment du GLP-1R.

Tous ces bénéfices obtenus avec les analogues du GLP-1 sont encore expérimentaux et préliminaires sur le plan clinique. Ils nécessitent d'être confirmés ou infirmés par des études à moyen et long terme. Ces atouts cardiovasculaires, ajoutés à l'amélioration de l'équilibre glycémique et à la perte de poids font des agonistes du GLP-1 une option thérapeutique intéressante pour le traitement des diabétiques de type 2 qui présentent, par définition, un haut risque cardiovasculaire. En effet, les pathologies cardiovasculaires constituent la 1<sup>ère</sup> cause de morbi-mortalité dans la population des patients atteints de DT2 (Halter, 2010). En 2007,

les complications coronariennes concernaient 21% des DT2 traités (ENTRED 2007).

Un bon contrôle tensionnel participe à la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires mais également des complications microvasculaires chez le DT2.

### **1.3.3 Anomalies physiopathologiques de « l'effet incrétine » chez le diabétique de type 2 et stratégies thérapeutiques**

« L'effet incrétine » est diminué au cours du diabète de type 2. Virally et coll. (2008) rappellent que, si chez le non diabétique environ 60% de la sécrétion d'insuline après un repas sont liés à « l'effet incrétine », celui-ci ne permet qu'une potentialisation de l'insulinosécrétion d'environ 8% chez le diabétique de type 2.

Les anomalies diffèrent entre les deux incrétones. La concentration de GIP est normale chez le DT2 mais son effet est altéré. Pour le GLP-1 c'est l'inverse : son effet insulinothrompique est préservé mais ses concentrations sont diminuées chez le DT2. Ainsi, chez le DT2, une perfusion de GIP n'augmente pas la sécrétion d'insuline, alors que la sécrétion est stimulée par la perfusion de GLP-1 (Virally, 2008).

Face à ce constat, il est logique que les perspectives thérapeutiques soient axées préférentiellement sur le GLP-1 dont l'activité biologique est conservée.

Deux stratégies thérapeutiques ont été développées :

- utiliser des analogues du GLP-1 résistants à la DPP-IV et ainsi actifs plus longtemps. Ces analogues se fixent sur le récepteur du GLP-1 et y miment son action.
- utiliser des inhibiteurs de la DPP-IV pour empêcher la dégradation du GLP-1<sup>7-36</sup> physiologique et prolonger ainsi sa durée de vie sous forme active.

#### **1.3.3.1 Les incréto-mimétiques : les analogues du GLP-1**

Cette classe pharmaceutique récente compte deux représentants commercialisés en France :

- l'exénatide BYETTA®
- le liraglutide VICTOZA®

##### **1.3.3.1.1 Structure**

L'exénatide est la forme synthétique de l'exendine-4, un puissant agoniste du GLP-1 isolé de la salive d'un lézard venimeux d'Amérique, *Heloderma suspectum* ou Gila Monster. Il présente 52% d'analogie structurale avec le GLP-1 mais il résiste à l'action de la DPP-IV du fait de la présence d'un résidu Glycine en position N-2 au lieu d'un résidu Alanine pour le GLP-1.

Le liraglutide diffère lui du GLP-1 par la présence d'un acide gras à 16 carbones greffé sur la Lysine en position 26. Cet acide gras favorise la liaison du peptide à l'albumine, rendant l'accès à son extrémité N-terminale pour la DPP-IV impossible. (Grimaldi, 2009)

##### **1.3.3.1.2 Pharmacocinétique**

De nature peptidique, les analogues du GLP-1 seraient détruits en cas d'administration orale. Ils sont donc administrés par voie sous-cutanée.

Les modifications structurelles par rapport au GLP-1 physiologique permettent un

allongement de la demie-vie qui est de 2,4 heures pour l'exénatide et de 13 heures pour le liraglutide.

L'exénatide est éliminée par voie rénale.

Concernant le liraglutide, la voie d'élimination demeure floue. (Vidal, 2012)

#### 1.3.3.1.3 Efficacité sur le contrôle glycémique

L'ajout d'un traitement par analogue du GLP-1 en complément à la metformine et/ou à un SH permet une réduction de la glycémie à jeun de - 0,6 à - 1,6 mmol/L (Grimaldi, 2009). La baisse de l'HbA1c avoisine elle les - 1% (Virally, 2008).

De plus, d'après Grimaldi et coll., l'augmentation du rapport insuline/proinsuline conjointement observée témoigne d'une amélioration de la fonction  $\beta$ -cellulaire.

En plus de ces réductions des paramètres glycémiques, les analogues du GLP-1 ont un profil favorable sur le poids, permettant une perte pondérale progressive et maintenue, de l'ordre de - 2 à - 3 kg en moyenne après 26 à 52 semaines de traitement (Halter, 2010). Cette perte de poids pourrait contribuer à limiter l'aggravation de l'insulinorésistance, caractéristique du DT2, et participer à l'amélioration de certains paramètres cardiovasculaires.

#### 1.3.3.1.4 Effets indésirables

Ils sont dominés par les troubles digestifs, surtout à l'initiation du traitement, à type de nausées, vomissements, diarrhées, reflux gastro-oesophagien et dyspepsie. Dans les cas extrêmes, les vomissements et/ou diarrhées peuvent conduire à un état de déshydratation, pouvant se compliquer d'une insuffisance rénale fonctionnelle aiguë. Mais dans la majorité des cas les troubles digestifs s'estompent avec le temps.

Les autres effets secondaires courants sont :

- une baisse de l'appétit
- (une perte de poids, mais celle-ci est souvent bénéfique)
- des céphalées et des vertiges
- des réactions locales au point d'injection

Les analogues du GLP-1 agissant de façon glucodépendant, ils n'exposent pas à un risque d'hypoglycémie, sauf en cas d'association aux SH.

De rares cas de pancréatites aiguës ont été enregistrés. Celles-ci sont le plus souvent d'évolution favorable, malgré quelques cas de pancréatite nécrosante et/ou hémorragique ou de décès.

Le liraglutide pourrait être responsable d'évènements thyroïdiens (augmentation de la calcitoninémie, goître, néoplasme thyroïdien), en particulier chez des sujets avec une maladie thyroïdienne préexistante. Cependant, d'après Buysschaert (2011), les données objectivant une hausse des taux de calcitonine et une hyperplasie des cellules C thyroïdiennes chez le rongeur n'ont pas été retrouvées chez l'Homme, chez qui les récepteurs thyroïdiens au GLP-1 ne sont pas fonctionnels.

Enfin, compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des peptides, des anticorps anti-exénatide peuvent apparaître chez les patients sous BYETTA®, sans impact clinique. Il semblerait cependant que les patients développant ces anticorps soient plus sujets à présenter des réactions au site d'injection, à type de rougeurs ou de démangeaisons. (Vidal, 2012)

### 1.3.3.1.5 Contre-indications et précautions d'emploi

BYETTA® ou VICTOZA® sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

Ils ne doivent pas être utilisés chez le diabétique de type 1, en cas d'acidocétose, ou encore chez le diabétique de type 2 nécessitant une insulinothérapie en raison du non fonctionnement des cellules  $\beta$ .

Leur utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas recommandée.

Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë : douleur abdominale sévère et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par analogue du GLP-1 devra être définitivement arrêté.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, les conduites à tenir sont récapitulées dans le tableau suivant :

Fonction rénale ou hépatique		Exénatide	Liraglutide
IR	légère (Cl 60-90mL/min)	pas d'ajustement posologique de requis	
	modérée (Cl 30-60mL/min)	augmenter la posologie avec prudence	pas recommandé car peu d'expérience
	sévère ou terminale (Cl < 30mL/min)	pas recommandé	
IH	pas d'ajustement posologique de requis		

Tableau 11, d'après Vidal 2012 : Recommandations actuelles pour l'utilisation des analogues du GLP-1 en cas d'insuffisance rénale (IR) ou d'insuffisance hépatique (IH).

Cl = Clairance de la créatinine

Pour les deux analogues du GLP-1, l'expérience clinique chez les plus de 75 ans est limitée, et l'augmentation des doses doit se faire prudemment dans cette population de patients.

Concernant les interactions médicamenteuses, le léger ralentissement de la vidange gastrique induit par ces traitements est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Mais en pratique, aucun retard d'absorption cliniquement significatif n'a été mis en évidence. Il est tout de même recommandé, en cas d'association à un anticoagulant anti-vitamine K de surveiller plus étroitement l'INR (*International Normalized Ratio*). Les médicaments à marge thérapeutique étroite doivent toujours être pris de la même façon par rapport au moment de l'injection. Pour le BYETTA®, si des médicaments à marge thérapeutique étroite doivent être pris au cours d'un repas, il est conseillé de les prendre au cours d'un repas qui n'est pas précédé par une injection de BYETTA®. Les médicaments dont l'efficacité dépend du seuil de concentration, tels que les antibiotiques, sont à prendre au moins 1 heure avant l'injection de BYETTA®. Enfin, les formes gastro-résistantes (Inhibiteurs de la pompe à protons par exemple) doivent être avalées 1 heure avant ou 4 heures après l'injection. (Vidal, 2012)

### 1.3.3.1.6 Posologies, modalités de conservation et de manipulation

Les analogues du GLP-1 sont disponibles sous forme de stylos injecteurs pré-remplis :

- BYETTA® 5µg, 1 stylo = 60 doses de 5µg
  - BYETTA® 10µg, 1 stylo = 60 doses de 10µg
  - VICTOZA® boîte de 2 stylos pré-remplis de 3mL de solution à 6mg/mL, 1 stylo équivalant à 30 doses de 0,6mg, soit 15 doses de 1,2 mg, ou encore 10 doses de 1,8 mg
- Ils sont à conserver au réfrigérateur, entre + 2° et + 8°C. La congélation est à proscrire.

En cours d'utilisation, un stylo se conserve 30 jours à température ambiante.

Avant l'injection, il faut s'assurer que la solution est limpide et incolore. Une nouvelle aiguille doit être fixée sur le stylo avant chaque nouvelle injection, et ôtée immédiatement après. Les stylos de VICTOZA® sont conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist (longueur max 8mm, diamètre minimum 32G). Cuisses, abdomen et bras sont les 3 sites d'injection possibles.

Concernant la posologie, le traitement par BYETTA® débute par 2 injections quotidiennes à 5µg pendant au moins un mois, afin d'améliorer la tolérance digestive. Puis la posologie peut être augmentée à 2 injections quotidiennes à 10µg pour obtenir un meilleur contrôle glycémique. Des doses supérieures ne sont pas recommandées.

Le VICTOZA® a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule injection journalière. Initié à 0,6mg/jour, il peut être augmenté à 1,2mg/jour au bout d'une semaine. En fonction de la réponse clinique, une majoration supplémentaire de la posologie, à 1,8mg/jour, peut être envisagée. Des doses supérieures à 1,8mg/jour ne sont pas recommandées. L'injection de VICTOZA® peut se faire à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas, mais toujours à peu près à heure fixe.

Pour le BYETTA®, les injections se font dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le dîner (à n'importe quel moment entre 60 et 0 minutes avant), ou les 2 principaux repas de la journée, mais en respectant un intervalle minimum de 6 heures entre les 2 injections. L'administration après un repas est à proscrire, tout comme une administration de rattrapage en cas d'oubli.

Lors de l'introduction de l'exénatide ou du liraglutide, le traitement par metformine sera poursuivi à la même dose. En revanche, en cas d'association aux sulfamides hypoglycémisants, une réduction de la posologie du SH est à envisager pour limiter le risque d'hypoglycémie.

L'instauration du traitement par analogue du GLP-1 et l'ajustement de sa dose ne nécessitent pas d'autosurveillance glycémique, sauf en cas d'association aux SH où le contrôle des glycémies capillaires permettra une éventuelle adaptation de la posologie du SH.

(Vidal, 2012)

### 1.3.3.1.7 Place thérapeutique et pratique clinique

Les analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2, en association à la metformine et/ou aux SH chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces ADO (Vidal, 2012).

Faute d'études, l'association d'un analogue du GLP-1 à l'insuline n'est pas recommandée. Dans ces dernières recommandations (Janvier 2013), la HAS indique que cette association « relève d'un avis spécialisé ».

En terme de réduction de l'HbA1c, l'ajout d'exénatide semble avoir la même efficacité



chez les patients en échec de bithérapie orale metformine + SH *versus* l'ajout d'insuline *glargine*. En revanche, l'évolution pondérale est très différente entre ces deux traitements (-2,3 kg *versus* +1,8kg) (Grimaldi, 2009).

En cas d'échec du traitement oral, la présence ou non de signes d'insulinopénie ainsi que le poids du patients pourront orienter le choix vers l'un ou l'autre de ces traitements injectables (analogue du GLP-1 ou insuline).

L'absence de risque d'hypoglycémie, la perte pondérale et l'amélioration de certains paramètres cardiovasculaires tels que la baisse de la PAS sont autant d'éléments qui font des analogues du GLP-1 une option thérapeutique intéressante pour traiter le diabète de type 2. Un inconvénient toutefois peut être un frein à l'introduction de ces traitement : l'administration par voie sous-cutanée, avec les contraintes des injections. Cependant, leur conditionnement sous forme de stylo pré-rempli facilite grandement la réalisation des injections.

### **1.3.3.2 Les incrétino-modulateurs : les inhibiteurs de la DPP-IV ou gliptines**

Cette classe pharmacologique sera présentée dans la troisième partie.

## **2 Les insulino-sensibilisateurs**

Leur effet bénéfique sur le contrôle glycémique nécessite la présence d'insuline et s'exerce sans stimulation de l'insulinosécrétion.

Au cours de traitement par insulino-sensibilisateur, l'insulinémie diminue, témoignant d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

### **2.1 Les biguanides**

Cette classe thérapeutique ne comporte qu'un seul représentant disponible : la metformine, commercialisée en France sous 2 sels différents :

- le chlorhydrate de metformine GLUCOPHAGE® cp 500, 850 ou 1000mg, généricable
- l'embonate de metformine STAGID® cp 700mg, non généricable

#### **2.1.1 Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action cellulaire de la metformine reste flou. Certaines études suggèrent un effet membranaire de la metformine qui conduirait à une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT1 et 4, et à une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline.

La metformine activerait la cascade la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) en stimulant la phosphorylation du résidu Thr-172 de sa sous-unité catalytique  $\alpha 2$  exprimée dans le muscle, le cœur et le foie. L'AMPK est impliquée dans la stimulation de la capture du glucose par le muscle et l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Ce mécanisme, toujours hypothétique, pourrait expliquer en partie les effets de la metformine sur le poids.

#### **2.1.2 Efficacité sur le contrôle glycémique**

Un traitement par metformine permet d'obtenir une réduction de la glycémie à jeun et

de l'hémoglobine glyquée du même ordre de grandeur que celle observée avec les sulfamides hypoglycémiantes.

La réduction sera d'autant plus importante que la glycémie initiale et le taux de peptide-C plasmatique sont élevés. Ce dernier reflète l'insulinosécrétion résiduelle et le degré d'insulinorésistance.

La metformine exerce un effet antihyperglycémiant en agissant sur le foie d'une part, et sur le muscle d'autre part :

- en inhibant la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatiques, elle diminue la production de glucose par le foie. Cet effet hépatique permet une baisse de la glycémie à jeun.
- en potentialisant l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose, elle augmente le stockage de sucre sous forme de glycogène dans le muscle.

La metformine aurait également un effet au niveau intestinal, où elle diminuerait l'absorption du glucose.

En prolongement de ses effets sur la glycémie, la metformine offre un effet protecteur cardio-vasculaire chez les patients obèses, avec un effet favorable sur le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et la mortalité cardio-vasculaire. Cet effet pourrait être médié par son action sur l'insulinorésistance. En effet, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution de l'insulinémie circulante obtenues sous metformine a plusieurs conséquences bénéfiques :

- une amélioration du profil lipidique, avec une baisse des triglycérides circulants, entraînant elle une réduction de la proportion des petites lipoprotéines LDL denses athérogènes
- une baisse modérée de la pression artérielle systolique et diastolique (mise en évidence chez l'animal et de façon plus inconstante chez l'homme)
- une amélioration de l'activité fibrinolytique liée à une diminution du PAI-1, principal inhibiteur de l'activateur du plasminogène, et une réduction du risque thrombotique par baisse du facteur Von Willebrand

(Grimaldi, 2009)

### 2.1.3 Pharmacocinétique

La metformine est absorbée au niveau du grêle. Le pic de concentration est obtenu 1 à 2 heures après sa prise orale, avec une biodisponibilité de 50 à 60%.

Contrairement aux SH, la metformine n'est pratiquement pas liée aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est comprise entre 1,5 et 4,9 heures.

Quasiment pas métabolisée, la metformine est éliminée sous forme inchangée par voie rénale.

### 2.1.4 Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables de la metformine est très différent de celui des sulfamides hypoglycémiantes. La metformine présente 2 avantages majeurs :

- son utilisation au long court s'accompagne d'une absence de prise pondérale, voire d'une perte de poids
- en l'absence d'associations thérapeutiques (autres médicaments hypoglycémiantes...), de jeûne prolongé, ou de consommation massive d'alcool, elle ne provoque pas d'hypoglycémies

Les effets indésirables observés avec la metformine sont principalement digestifs, de type pesanteur gastrique, ballonnements abdominaux, nausées, vomissements, diarrhées,



dysgueusie et inappétence. Ces troubles surviendraient chez 20 à 30% des patients traités (Grimaldi, 2009). Ils sont dose-dépendants et le plus souvent transitoires. Ils peuvent être limités par une augmentation très progressive de la posologie et une prise en milieu de repas. Le changement de sel (embonate ou chlorhydrate) peut également être une solution. Cependant, la proportion de patients présentant une intolérance durable à la metformine conduisant à son arrêt est estimée à 5% (Grimaldi, 2009).

Un traitement par metformine peut également provoquer des carences en vitamine B12, rarement symptomatiques, et liées à une baisse de l'absorption intestinale de la cobalamine. Ces carences sont réversibles à l'arrêt de la metformine ou par supplémentation orale de vitamine B12.

Les réactions allergiques sous metformine sont très rares.

Enfin, la metformine expose à un risque de complication rare mais grave : l'acidose lactique.

La metformine peut majorer les concentrations circulantes d'acide lactique par augmentation de sa production intestinale, et diminution de la glucogenèse hépatique à partir du lactate.

L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. La possibilité d'une acidose lactique doit également être évoquée devant des signes non spécifiques tels que des crampes musculaires, des troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère.

Ces signes doivent conduire à un arrêt immédiat de la prise de metformine et une hospitalisation en urgences (mortalité élevée en absence de traitement précoce). Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/L, et une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates.

(Vidal, 2009)

Cependant, une acidose lactique ne se développera qu'en cas de défaut d'élimination de la metformine ou de situation pathologique conduisant à une production exagérée de lactates. Il est donc essentiel de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi de la metformine (situations exposant à un risque d'acidose lactique).

#### 2.1.5 Contre-indications et précautions d'emploi

La metformine est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à la metformine
- diabète acidocétosique, précoma diabétique
- insuffisance rénale, ou altération de la fonction rénale avec clairance de la créatinine < 60mL/min
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale : déshydratation, infection grave, choc
- maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire : insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, IDM récent, choc
- insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- grossesse

(Vidal, 2012)

Les contre-indications sont donc principalement les situations ou états pathologiques susceptibles de favoriser la survenue d'une acidose lactique.

L'âge ne représente pas en soi une contre-indication à la metformine, mais il faut s'assurer d'une fonction rénale satisfaisante par évaluation de la clairance de la créatinine et non pas uniquement par ses taux plasmatiques qui peuvent être faussement rassurants chez le sujet âgé (Grimaldi, 2009).

Quel que soit l'âge du patient, la clairance de la créatinine doit être évaluée avant instauration du traitement par biguanide, puis 1 fois par an minimum chez le sujet normorénal, 2 à 4 fois par an chez le sujet âgé ou avec une clairance de la créatinine à la limite inférieure de la normale (Vidal, 2012).

Une utilisation de la metformine à posologie réduite (<1g/24h) serait toutefois possible chez les patients ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60mL/minute, à condition que la fonction rénale soit stable et que les précautions d'arrêt du médicament soient prises en toute circonstance susceptible de s'accompagner d'une détérioration de la filtration glomérulaire (Grimaldi, 2009).

Concernant les interactions, la consommation d'alcool est déconseillée (risque majoré d'acidose lactique) ainsi que l'utilisation concomitante de produits de contraste iodés. Ces derniers peuvent engendrer une insuffisance rénale pouvant précipiter le patient en acidose lactique. En cas d'examen par produit de contraste iodé, il faut arrêter la metformine avant ou au moment de l'examen et ne la réintroduire que 48h après, et après s'être assuré de la normalisation de la fonction rénale. De même, la metformine doit être interrompue pendant les 48h qui précèdent et qui suivent une anesthésie générale, rachidienne ou péridurale (situation de choc exposant au risque d'acidose lactique). Enfin, l'usage de diurétiques, et particulièrement ceux de l'anse, doit se faire avec précautions car ces derniers perturbent la fonction rénale.

(Vidal, 2012)

#### 2.1.6 Place thérapeutique et pratique clinique

Les indications de la metformine figurant dans le Vidal 2012 sont les suivantes :

- pour le STAGID® :
  - le diabète non acidocétosique, non insulino-dépendant de l'adulte (diabète de type 2), en particulier avec surcharge pondérale, quand le régime n'est pas suffisant
  - le diabète insulino-traité, en complément de l'insulinothérapie, aussi bien dans le diabète de type 1 (insulino-dépendant) que dans le diabète de type 2 (en particulier en cas de surcharge pondérale importante)
- pour le GLUCOPHAGE® : le diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale :
  - chez l'adulte, en monothérapie ou en association avec d'autres ADO ou l'insuline
  - chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, en monothérapie ou en association à l'insuline

La metformine permet une réduction des complications liées au diabète chez les DT2 en surcharge pondérale. Elle ne provoque pas de prise de poids, et peut même permettre une réduction pondérale.

Ses bénéfices chez les patients en excès pondéral, sa sécurité connue à long terme et son coût peu élevé font de la metformine, aussi bien en France qu'à l'étranger, le traitement de référence chez le diabétique dont l'HbA1c n'est pas normalisée malgré une prise en charge hygiéno-diététique. Une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1,5% peut être espérée.

Pour limiter la survenue de troubles digestifs, l'instauration du traitement doit se faire à posologies progressivement croissantes, et les comprimés doivent être pris en milieu ou fin de

repas.

Dans le DT2 non insulino-dépendant, la posologie du STAGID® est généralement de 1 comprimé à chacun des trois repas, que ce soit en monothérapie ou en association à un SH.

Pour le GLUCOPHAGE®, en monothérapie ou en association aux ADO, la posologie initiale habituelle est de 500 ou 850 mg 2 ou 3 fois par jour, en cours ou fin de repas. Une adaptation posologique se fait ensuite au bout de 10 à 15 jours selon la glycémie. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3g/jour en 3 prises distinctes.

Dans le diabète insulino-dépendant, la metformine ne remplace jamais l'insuline mais son association avec elle permet d'en diminuer les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie.

## **2.2 Les thiazolidinediones ou glitazones**

Plus aucun représentant de cette classe thérapeutique n'est commercialisé en France, la rosiglitazone et la pioglitazone ayant été retirées du marché au cours des trois précédentes années.

Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor*) qui sont principalement exprimés par les adipocytes, les glitazones amélioraient la sensibilité à l'insuline et augmentaient la capture du glucose au niveau du tissu adipeux. Elles permettaient d'obtenir, en comparaison à un placebo, une réduction de l'HbA1c comprise entre - 0,9 et - 1,5%.

Un traitement par thiazolidinedione engendrait une augmentation modérée du HDL-cholestérol, ainsi qu'une réduction des triglycérides de - 0,3 à - 0,6mmol/L avec la pioglitazone.

Les glitazones étaient indiquées en monothérapie, en bithérapie avec la metformine ou un SH ou encore en trithérapie avec la metformine et un SH.

Cependant, leur profil de tolérance et les données de pharmacovigilance ont conduit à leur retrait du marché français.

A court terme, les glitazones étaient responsables d'une prise de poids (de 2 à 4 kg au cours des 6 premiers mois de traitement), liée d'une part, à une rétention hydrosodée et d'autre part, à un développement du tissu adipeux sous-cutané. La rétention hydrosodée, à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs, exposait également à un risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque préexistante.

(Grimaldi, 2009)

La rosiglitazone, commercialisée sous le nom d'AVANDIA® (et AVANDAMET® en association à la metformine) a été retirée du marché français le 3 Novembre 2010. En cause, une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et d'évènements liés à une ischémie myocardique, en particulier d'IDM. Dans une publication de Novembre 2010, la HAS rappelle que dès 2008 des méta-analyses avaient montré une augmentation du risque d'IDM ou ischémie cardiaque associée à la rosiglitazone. Une actualisation des données en 2010 a confirmé un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive (RR = 2,10 avec IC95%[1,35-3,27]) et une incidence plus élevée de fractures (RR = 1,57 avec IC95%[1,26-1,97] avec la rosiglitazone *versus* comparateurs.

Compte tenu de l'absence de bénéfices apportés par la rosiglitazone en terme de morbi-mortalité, d'un rapport efficacité/tolérance défavorable et de l'existence d'alternatives

médicamenteuses, la HAS a considéré que la rosiglitazone n'avait plus sa place dans le traitement du diabète de type 2.

Il en a été de même pour la pioglitazone, anciennement commercialisée en France sous le nom d'ACTOS® (et COMPETACT® en association à la metformine). Un lien potentiel entre traitement par pioglitazone et survenue d'un cancer de la vessie a conduit à la suspension de son AMM en France le 9 Juin 2011. Le risque de cancer de la vessie s'ajoutait à d'autres effets secondaires documentés : prise de poids, œdèmes, fractures et insuffisance cardiaque congestive.

(Avis de la HAS, Juin 2011).

### **3 Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases (IAG)**

Cette classe thérapeutique compte deux représentants commercialisés en France :

- l'acarbose GLUCOR® cp 50 ou 100mg
- le miglitol DIASTABOL® cp 50 ou 100mg

L'acarbose a été découvert dans les années 70 mais la suspicion d'un effet carcinogène, ensuite démenti, a retardé son apparition sur le marché français, qui n'a eu lieu qu'en 1994, suivie 4 ans plus tard de celle du miglitol.

En permettant un contrôle glycémique post-prandial, les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases ont représenté, à leur apparition, une innovation thérapeutique depuis la découverte des SH et de la metformine.

#### **3.1 Mécanisme d'action**

Les  $\alpha$ -glucosidases sont des enzymes de la bordure en brosse intestinale. Elles assurent l'hydrolyse des résidus de la digestion de l'amidon et des disaccharides alimentaires (à l'exception du lactose), étape préliminaire à l'absorption des glucides issus de l'alimentation. Il existe plusieurs  $\alpha$ -glucosidases : la glucoamylase, la saccharase, la maltase, l'isomaltase, et la tréhalase.

Les IAG inhibent de façon compétitive et réversible les  $\alpha$ -glucosidases, principalement la saccharase et la gluco-amylase. Il en résulte un retard à l'absorption des glucides alimentaires, permettant une baisse du pic d'hyperglycémie post-prandiale.

#### **3.2 Pharmacocinétique**

Elle diffère d'un IAG à l'autre.

L'acarbose, de structure pseudotétracosaccharidique, n'est que très faiblement absorbé (1 à 2% de la dose). Il est métabolisé par des enzymes endogènes et bactériennes en métabolites trisaccharidique partiellement actif et disaccharidique. Ces deux métabolites sont partiellement absorbés par le tractus digestif et éliminés par voie rénale, avec la faible fraction absorbée de molécule-mère. Cette élimination urinaire concerne environ 25% de la dose initiale.

La partie non absorbée, majoritaire, est éliminée dans les selles (75% de la dose initiale).

Le miglitol est un monosaccharide absorbé rapidement et presque complètement dans la partie supérieure du tube digestif, par un mécanisme saturable. Il ne subit pas de biotransformation et est rapidement éliminé par voie urinaire à 99%, avec une demi-vie d'élimination comprise entre 0,4 et 1,8 heure.

### 3.3 Effets indésirables

Ils sont prédominés par les troubles digestifs à type de météorisme, flatulences ou diarrhées. Cet inconfort digestif est lié à la fermentation des glucides non absorbés au niveau du grêle par les bactéries du colon. Le miglitol, absorbé par le tube digestif, pourrait être mieux toléré que l'acarbose. Limiter les apports glucidiques et augmenter très progressivement la posologie de l'IAG sont les deux meilleures façons pour réduire ces troubles, qui sont susceptibles de s'améliorer avec le temps par adaptation du système enzymatique digestif. De très rares cas d'occlusions ou de subocclusions ont été rapportés.

Utilisés seuls, les IAG ont l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémies. En revanche, il est important d'avertir les patients sous IAG associé à l'insuline ou à un SH, qu'en cas d'hypoglycémie, l'efficacité corrective du saccharose ou des amidons serait réduite. La consommation de glucose serait alors à privilégier pour corriger l'hypoglycémie.

Des cas d'hépatites médicamenteuses immuno-allergiques ont été rapportés sous acarbose, imputables à ses métabolites absorbés. Cependant, elles se sont produites uniquement avec des fortes doses d'acarbose (3x200mg/jour). Ces fortes posologies ne sont plus recommandées et une surveillance des transaminases est conseillée.

### 3.4 Contre-indications et précautions d'emploi

Les IAG sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'IAG
- < 15 ans pour l'acarbose, < 18 ans pour le miglitol (absence de données)
- maladies chroniques de tube digestif associant des troubles de la digestion et de l'absorption
- maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- hernie intestinale majeure
- antécédents de syndromes subocclusifs
- insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 25mL/min
- grossesse et allaitement

Il est conseillé de réaliser une surveillance régulière des transaminases, surtout chez l'insuffisant hépatique.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, insuffisant hépatique, ou insuffisant rénal avec clairance de la créatinine >25mL/min.

Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée ou déconseillée avec les IAG. Cependant, le miglitol réduisant légèrement l'absorption du propranolol et de la digoxine, ces associations peuvent nécessiter une surveillance voire un ajustement posologique du médicament à visée cardiovasculaire.

### 3.5 Place thérapeutique et pratique clinique

Les IAG peuvent être utilisés chez le DT2 en monothérapie ou en association à d'autres ADO.

L'effet thérapeutique principal des IAG est une réduction de l'hyperglycémie post-prandiale. Cette réduction sera d'autant plus importante que le repas est riche en amidon et saccharose. Elle est nulle après prise de glucose ou de lactose. Les IAG, en diminuant la

vitesse d'absorption des glucides, sont à l'origine d'une réduction de la réponse insulinique prandiale.

Ces effets bénéfiques sur les glycémies post-prandiales contrastent avec une réduction de la glycémie à jeun et de l'HbA1c relativement modeste. Les IAG ayant peu d'effet sur la glycémie basale, ils entraînent une baisse de l'HbA1c plus faible que les SH ou la metformine, de l'ordre de -0,45 à -0,8%.

Cette efficacité modeste sur ces paramètres glycémiques, l'absence d'essais cliniques de longue durée visant à démontrer un bénéfice en termes de morbi-mortalité, et une tolérance digestive souvent problématique sont autant d'éléments qui palissent l'image des IAG. Pourtant, à condition d'être bien supportés au niveau digestif, ils constituent une solution thérapeutique intéressante chez le sujet âgé en raison de l'absence du risque d'hypoglycémie ou d'acidose lactique.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, ils représentent une alternative intéressante chez le DT2 en surpoids ou pour lequel la survenue d'hypoglycémies est préoccupante.

Les IAG peuvent être associés à la metformine ou à un SH (= bithérapie).

Si une bithérapie est insuffisante, une trithérapie IAG + metformine + SH est possible, à condition que l'écart à l'objectif cible soit inférieur à 1% d'HbA1c (plus de précisions seront données dans le chapitre 4.2.1 de la troisième partie sur les nouvelles recommandations HAS/ANSM 2013 pour le traitement médicamenteux du DT2).

Théoriquement possible, l'association d'un IAG à l'insuline permettrait d'améliorer le contrôle glycémique post-prandial et de réduire modérément les besoins en insuline. Cependant, en 2013, cette association n'est pas recommandée par la HAS qui indique d'arrêter l'IAG lorsqu'une insulinothérapie est instaurée.

D'un point de vue pratique, l'instauration d'un traitement par IAG doit se faire à posologies progressivement croissantes, par paliers de 25mg toutes les semaines, afin de limiter l'inconfort digestif. Débutée à 50mg 3 fois par jour, la posologie peut être augmentée jusqu'à 100mg 3 fois par jour.

Les comprimés sont à croquer avec les premières bouchées de nourriture ou à avaler avec un peu d'eau en début de repas.

#### **4 L'insulinothérapie**

Insulino-résistance périphérique et déficit insulino-sécrétoire sont les deux principaux dérèglements métaboliques caractéristiques du diabète de type 2. Le DT2 est une maladie évolutive, avec une aggravation progressive du déficit d'insulino-sécrétion. Le maintien d'une HbA1c à une valeur satisfaisante peut alors nécessiter la mise en place d'une insulinothérapie, généralement en complément du traitement oral.

Inactivée par voie orale, l'insuline est administrée par injection sous-cutanée. Une administration par voie intra-veineuse est également possible mais est réservée aux situations d'urgence.

D'après Grimaldi et coll. le pourcentage de diabétiques de type 2 français traités par insuline à la fin des années 90 était estimé à 15%. Bien qu'en hausse ce pourcentage resterait inférieur à la proportion de diabétiques traités par insuline dans les pays anglo-saxons ou scandinaves.

A la fin des années 90, l'injection biquotidienne d'insuline était le schéma thérapeutique le plus utilisé, et le résultat obtenu en terme d'équilibre glycémique médiocre, avec obtention d'une HbA1c < 7% dans seulement 1/3 des cas (Grimaldi, 2009).



#### 4.1 Quand débiter une insulinothérapie chez le DT2 ?

D'après Grimaldi et coll., le recours à une insulinothérapie est nécessaire en cas de décompensation du diabète, à savoir dans les situations suivantes :

- glycémie à jeun > 2,5g/L
- HbA1c > 10%
- cétonurie ou symptômes hyperglycémiques avec polyuro-polydipsie et perte de poids

L'indication d'une insulinothérapie peut être transitoire et il est parfois possible de revenir à un traitement uniquement par ADO. Cela peut notamment être le cas dans les tableaux d'infection sévère, de corticothérapie, d'accident vasculaire ischémique, d'intervention chirurgicale, de réanimation,... Toutes ces situations exposent le patient à un risque de décompensation transitoire de son diabète.

L'usage des ADO étant proscrit chez la femme enceinte la grossesse est également une situation justifiant un recours temporaire à l'insulinothérapie.

En revanche, une insulinothérapie définitive est nécessaire en cas de contre-indication permanente à la poursuite des ADO (insuffisance rénale, insuffisance hépatique,...).

En dehors de ces cas particuliers, c'est l'échappement progressif au traitement oral, en particulier aux SH, qui doit faire discuter d'un recours à l'insulinothérapie.

Dans les dernières recommandations HAS/ANSM (Janvier 2013), le recours à l'insuline est indiqué lorsque le ou 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. Les associations suivantes peuvent alors être envisagées :

- metformine + insuline
- SH + insuline (avec, si besoin, une adaptation posologique du SH)
- metformine + SH + insuline (avec, si besoin, une adaptation posologique du SH)

(plus de précisions seront données dans le chapitre 4.2.1 de la troisième partie sur les nouvelles recommandations HAS/ANSM 2013 pour le traitement médicamenteux du DT2).

Le principal obstacle à l'instauration d'une insulinothérapie est la réticence psychologique des patients qui considèrent souvent qu'ils vont devenir « insulino-dépendants » et perdre la maîtrise de leur vie avec la contrainte des injections et de l'autosurveillance glycémique. A cela s'ajoutent l'appréhension des injections, la peur de grossir et la crainte des hypoglycémies. La nécessité d'une insulinothérapie est souvent vécue comme un critère de gravité et un sentiment d'échec. Tous ces éléments contribuent souvent à retarder l'instauration de l'insulinothérapie. Il est donc important de présenter l'insuline comme une possibilité thérapeutique et non une « punition ».

#### 4.2 Effets secondaires

##### 4.2.1 Prise de poids

Il est vrai que l'instauration d'une insulinothérapie expose des patients souvent déjà obèses à une prise de poids supplémentaire.

De 6 kg en moyenne en 3 à 12 mois, elle peut aller jusqu'à 15 kg (Grimaldi, 2009). Plus marquée au cours des premiers mois, elle ralentit ensuite.

La prise de poids est corrélée à la dose quotidienne d'insuline et à l'importance de la baisse glycémique. Elle est en quelque sorte la rançon de l'équilibre glycémique !

Les patients très déséquilibrés qui répondent bien au traitement insulinique sont les

plus à risque de prendre du poids.

C'est la masse grasse qui est concernée, et ceci s'explique par l'effet anabolisant de l'insuline sur les métabolismes protéique et lipidique. Il y a alors un risque d'installation d'un cercle vicieux métabolique, avec augmentation de la masse grasse qui majore l'insulino-résistance, avec pour conséquence une augmentation des besoins en insuline.

La mise sous insuline du diabétique de type 2 s'accompagne d'une prise de poids quasi inévitable. Mais celle-ci doit être atténuée par une limitation des apports caloriques et une augmentation des activités physiques quotidiennes.

L'insuline *détémir* (LEVEMIR®) semble entraîner une prise pondérale moindre par rapport aux insulines *NPH* et *glargine* (LANTUS®). Ceci pourrait s'expliquer par un effet satiétogène central par action hypothalamique directe de l'insuline *détémir* ou bien par une différence d'affinité entre le tissu hépatique et le tissu adipeux entraînant une diminution du rendement énergétique.

#### 4.2.2 Hypoglycémies

Le risque hypoglycémique sous insulinothérapie est nettement plus faible chez les DT2 par rapport aux diabétiques de type 1. Ceci peut s'expliquer par le fait que le diabétique de type 2 est en quelque sorte « protégé » de l'hypoglycémie par l'insulino-résistance périphérique d'une part, et par la préservation des hormones de la contre-régulation d'autre part.

Le risque hypoglycémique est peu différent de celui observé avec les SH.

Ce sont généralement des hypoglycémies modérées, les hypoglycémies sévères étant exceptionnelles.

Les personnes âgées ou les sujets obèses soumis à un régime très restrictif sont les plus à risque.

Les hypoglycémies sont favorisées par l'alcool, le jeûne, l'injection intramusculaire accidentelle, une erreur de dose ou encore un exercice physique inhabituel.

Principale conséquence d'un surdosage, l'hypoglycémie se manifeste alors par une asthénie, une sensation de faim, des céphalées, des sueurs profuses, des tremblements, des troubles visuels, un changement de comportement avec irritabilité ou confusion. Sa forme la plus grave est le coma hypoglycémique. Sa prise en charge repose sur un resucrage voire l'injection de glucagon. (Dorosz 2012).

#### 4.2.3 Réactions locales et lipodystrophies

Les réactions locales au point d'injection à type d'érythème ou de douleur sont rares.

Les lipodystrophies sont des déformations du tissu adipeux sous-cutané. Ce sont le plus souvent des lipodystrophies hypertrophiques (« bosses ») correspondant à des épaissements graisseux du tissu sous-cutané, visibles ou palpables. Leur apparition est favorisée par la répétition des injections en un même point et elles peuvent être responsables d'une altération ou d'une modification de la résorption de l'insuline (Buysschaert, 2011, B).

#### 4.2.4 Réactions allergiques

Locales ou générales, elles sont exceptionnelles et imputables à la présence de métacrésol ou de protamine et non pas à l'insuline elle-même (Dorosz 2012).



#### 4.2.5 Effet athérogène de l'insuline ?

Ceci est sujet de controverse.

Expérimentalement, l'insuline augmente la synthèse des lipides dans la paroi artérielle et majore le risque thrombogène en augmentant un inhibiteur de la fibrinolyse, le PAI-1. Mais aucun retentissement clinique n'a été enregistré.

Cliniquement, l'apport d'insuline exogène ne modifie pas le profil tensionnel. Il a même un effet bénéfique sur le bilan lipidique en favorisant l'augmentation du HDL-cholestérol. Les données cliniques ne montrent pas de majoration du risque cardiovasculaire par l'insuline *versus* ADO (Grimaldi, 2009, d'après l'étude UKPDS).

#### 4.3 Bénéfices d'une insulinothérapie

En améliorant l'équilibre glycémique au long court, l'insulinothérapie permet une réduction des complications micro-angiopathiques chez le DT2 (néphropathie et rétinopathie).

Le bénéfice sur les complications macrovasculaires est plus difficile à évaluer, l'amélioration de l'équilibre glycémique au long cours sous insuline participant à la réduction des complications macro-angiopathiques dans le cadre d'une prise en charge multifactorielle du risque cardiovasculaire.

Plusieurs possibilités pharmacologiques s'offrent donc au prescripteur et au patient pour le traitement du diabète de type 2. Pour orienter le choix thérapeutique, des recommandations officielles sont établies par les autorités compétentes. Ces recommandations seront exposées dans la troisième partie, chapitre 4.2. Les inhibiteurs de la DPP-IV, apparus récemment sur le marché, constituent une option thérapeutique parmi d'autres. Les deux parties suivantes leurs seront consacrées : leur pharmacologie et leur place en pratique clinique seront exposées dans la troisième partie, tandis que la quatrième partie s'interrogera sur leur sécurité à plus ou moins long terme.

**TROISIEME PARTIE :**

**PHARMACOLOGIE**

**DES INHIBITEURS DE LA DPP-IV**

**ET PRATIQUE CLINIQUE**

## **1 La DPP-IV**

### **1.1 Définition**

La DPP-IV, Dipeptidyl peptidase-IV est également référencée sous le nom d'ADCP 2 (*Adenosine Deaminase Complexing Protein 2*) et de CD26.

La dénomination CD26 est généralement employée pour faire référence à son rôle dans la fonction immunitaire.  
(Matteucci, 2009)

### **1.2 Structure et classification**

La DPP-IV est composée de 776 acides aminés.

C'est une glycoprotéine transmembranaire. Son extrémité carboxy-terminale est présente à l'extérieur des membranes cellulaires tandis que son extrémité amino-terminale forme une petite extension cytoplasmique.

Dans la classification, elle se situe dans les groupes suivants :

- peptidases = enzymes protéolytiques : elle coupe les liaisons peptidiques
- exopeptidases : elle détache des acides aminés au niveau d'une extrémité
- clan SC : elle est constituée d'un noyau central de feuillets  $\beta$  entourés d'hélices  $\alpha$
- famille S : sérine peptidase : son site catalytique est constitué d'une sérine
- sous famille S9B : le motif autour du site actif constitué par la sérine est le suivant : Gly-Trp-Ser-Tyr-Gly-Gly-Tyr

(Matteucci, 2009)

### **1.3 Activités**

La DPP-IV présente deux catégories d'effets biologiques :

- une fonction enzymatique, par clivage de peptides : elle libère un dipeptide à partir de l'extrémité N-terminale de la protéine-substrat. Elle agit sur les peptides qui présentent un résidu Proline, Hydroxyproline ou Alanine en avant dernière position au niveau de l'extrémité N-terminale.

Les oligopeptides (protéines de moins de 10 acides aminés) seraient ses substrats préférentiels.

(Matteucci, 2009)

- une action sur la fonction immunitaire : l'activation et la prolifération des cellules T *via* l'interaction de CD26 avec d'autres antigènes membranaires, CD45 notamment.

La DPP-IV sert de co-stimulateur dans l'activation des cellules T.

(Blicklé, 2008)

### **1.4 Substrats potentiels**

Les incréтины, GIP et GLP-1 sont les principaux substrats de la DPP-IV. Comme cela a déjà été évoqué dans le chapitre 1.3.2.2 de la deuxième partie, les incréтины sont très rapidement inactivées par la DPP-IV qui clive leur partie N-terminale, les transformant en métabolites inactifs : GLP-1<sub>9-36</sub> et GIP<sub>3-42</sub>. Cette dégradation rapide par la DPP-IV est

responsable de la brièveté de la  $\frac{1}{2}$  vie des incrétines (60 à 90 secondes pour le GLP-1). (Virally, 2008).

En dehors des incrétines, de nombreux peptides sont susceptibles d'être, du moins *in vitro*, clivés par la DPP-IV (Blicklé, 2008) :

- des neuropeptides :
  - neuropeptide Y (NPY)
  - substance P (Brown, 2009)
  - *growth-hormone-releasing hormone* (GHRH)
  - *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP)
  - *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP)
  - *gastrin-releasing polypeptide* (GRP)
- d'autres peptides
  - GLP-2
  - peptide YY (PYY)
- de nombreuses chémokines et cytokines

#### 1.4.1 Les chémokines

##### 1.4.1.1 Définition et activité

Les chémokines constituent une famille de petites cytokines (8-14kDa). Elles régulent le chémotactisme des leucocytes et jouent donc un rôle primordial dans la réponse immunitaire.

Leur extrémité amino-terminale interagit avec le domaine extracellulaire des récepteurs aux chémokines. Le clivage de l'extrémité N-terminale des chémokines par des peptidases telle que la DPP-IV peut donc affecter la sélectivité des chémokines pour leurs récepteurs. La DPP-IV est donc susceptible d'inactiver ou d'altérer les chémokines. De plus, les chémokines ont une forte probabilité de rencontrer la DPP-IV puisque celle-ci est présente sur les cellules T activées, mais aussi sous forme soluble et catalytiquement active dans le plasma.

(Matteucci, 2009)

##### 1.4.1.2 Le SDF-1 $\alpha$ : *stromal cell-derived factor* : facteur dérivé des cellules stromales

Le SDF-1 $\alpha$ , également nommé CXCL12, fait partie des chémokines qui sont clivées et inactivées par la DPP-IV.

Sous sa forme active, SDF-1 $\alpha$  se lie au récepteur CXCR-4 présent à la surface des cellules souches, exerçant ainsi un effet chémoattractant sur les progéniteurs cellulaires CXCR4+ aux effets proangiogéniques.

CXCR-4 est également le co-récepteur du récepteur CD4 nécessaire à la reconnaissance du VIH-1 (Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1) et à son entrée dans la cellule hôte.

L'augmentation de l'activité de SDF-1 $\alpha$ , par inhibition de la DPP-IV, pourrait avoir des effets bénéfiques au niveau cardiaque (ceci sera développé dans le chapitre 1.1.2.2 de la quatrième partie) mais aussi des effets néfastes, avec une implication dans le développement de cancers (ce point sera davantage détaillé dans le chapitre 3.1 de la quatrième partie).

(Zaruba, 2009)

## 1.4.2 Le neuropeptide Y (NPY) et le peptide YY (PYY)

Ils font partie de la même famille, la *Neuropeptide Y Family of Peptides*, et présentent environ 70% d'homologie. Ils ont en commun 5 récepteurs couplés aux protéines G : Y1, Y2, Y4, Y5 et Y6.

### 1.4.2.1 Le neuropeptide Y (NPY)

NPY est un neuromodulateur de 36 acides aminés très présent dans le système nerveux des mammifères et capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Il est impliqué dans des activités biologiques variées :

- l'activité psychomotrice
- la prise alimentaire : NPY augmente l'appétit
- la sécrétion hormonale au niveau central
- le système cardiovasculaire
- la fonction immunitaire

La DPP-IV peut transformer NPY en NPY<sub>3-36</sub>, proangiogénique : NPY<sub>3-36</sub> favorise la migration des cellules endothéliales.

### 1.4.2.2 Le peptide YY (PYY)

PYY est un peptide de 36 acides aminés sécrété par les cellules L dans la muqueuse intestinale, en réponse à des signaux nerveux et humoraux.

Le peptide YY joue un rôle de signal de satiété.

La forme non clivée de PYY, PYY<sub>1-36</sub> se lie aux 5 récepteurs, tandis que la forme issue du clivage par la DPP-IV, PYY<sub>3-36</sub>, a une plus forte affinité pour les récepteurs Y2.

*Via* les récepteurs Y2, PYY<sub>3-36</sub> induit les effets suivants :

- inhibition de la prise alimentaire
- suppression de la libération de NPY
- inhibition de la sécrétion gastro-intestinale
- vasoconstriction de plusieurs lits vasculaires

(Matteucci, 2009)

## 1.4.3 La substance P

La substance P est un neuropeptide de 11 acides aminés classé parmi les tachykinines appelées encore neurokinines. La substance P est largement distribuée dans l'organisme, notamment au niveau du système nerveux central, mais également au niveau du système nerveux périphérique. La substance P agit sur des récepteurs appelés NK, pour neurokinine, en particulier NK1, et à un moindre degré NK2 et NK3.

*Via* ces récepteurs, la substance P induit divers effets :

- une vasodilatation : en injection intraveineuse, la substance P entraîne une vasodilatation très importante, et après injection intradermique, elle provoque une rougeur et une douleur par libération d'histamine. A l'inverse, lorsque la substance P est administrée chez l'animal au niveau des ventricules cérébraux, elle provoque une hypertension artérielle.

- des nausées et vomissements. L'aprépitant EMEND® est un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P. Il est utilisé pour son effet antiémétique en prévention des nausées et des vomissements provoqués par certaines chimiothérapies.
- une modification de certaines sécrétions, notamment celle de l'insuline.
- la transmission d'influx nociceptifs au niveau de la moelle épinière. La morphine agirait en diminuant la libération de substance P.
- une implication possible dans certains troubles mentaux comme les états dépressifs.

(source : site web Pharmacorama)

La substance P est dégradée en forme inactive par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Lorsque l'enzyme de conversion est inhibée (par un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC par exemple), la DPP-IV serait la première enzyme à assurer l'inactivation par clivage de la substance P. (Brown, 2009)

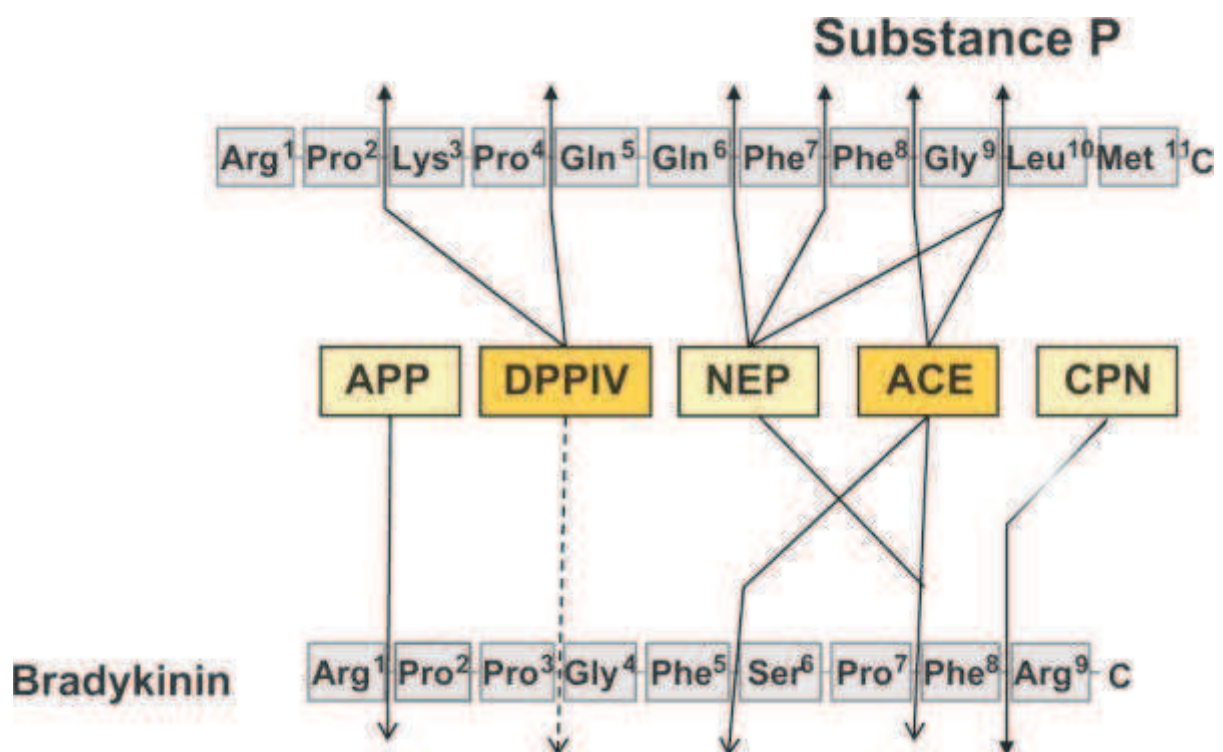


Figure 5, d'après Brown et coll., 2009 : Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et de la DPP-IV dans la dégradation de la substance P et de bradykinine.

Des études sur des rongeurs suggèrent que DPP-IV est la première enzyme responsable de l'inactivation de la substance P quand l'enzyme de conversion est inhibée.

La ligne pointillée indique que la bradykinine est déjà inactivée par l'aminopeptidase P (APP) avant d'être dégradée par la DPP-IV.

CPN : carboxypeptidase N ; NEP : neutral endopeptidase

L'accumulation de substance P, liée à l'inhibition de la DPP-IV, pourrait avoir des conséquences cliniques. Elle semble notamment impliquée dans la survenue d'angio-oedème. Ce point sera développé dans la quatrième partie, chapitre 1.2.

## 1.5 Localisations

La DPP-IV est ancrée à la membrane cellulaire et présente dans de nombreux tissus (Blicklé, 2008).

Les plus fortes concentrations de DPP-IV sont retrouvées dans les tissus suivants :

- les reins
- les intestins
- la moelle osseuse

La DPP-IV est également présente, à plus faibles concentrations, dans :

- le foie
- le pancréas
- le placenta
- le thymus
- la rate
- les cellules épithéliales
- l'endothélium vasculaire
- les cellules lymphoïdes et myéloïdes

(Miller, 2006)

Une forme soluble, catalytiquement active, est également présente dans le plasma. (Matteucci, 2009)

La DPP-IV est présente dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins qui irriguent la muqueuse intestinale où les cellules L qui sécrètent le GLP-1 sont situées. Ceci suggère qu'une grande partie du GLP-1 est inactivée presque immédiatement après sa sécrétion, d'où une demi-vie inférieure à 2 minutes pour le GLP-1.

(Tahrani, 2009)

## 1.6 Enzymes proches de la DPP-IV

### 1.6.1 Présentation

La DPP-IV est le chef de file de la famille des *DASH protéines* (*DASH = DPP-IV activity and/or structure homologue*). Chez l'Homme, cette famille renferme, entre autres, les protéines suivantes :

- FAP = *fibroblast-activating protein-a*
- DPP-II
- QPP = *quiescent cell proline dipeptidase*
- DPP-8
- DPP-9

(Lankas, 2005 et Miller, 2006)

### 1.6.2 Localisations

DPP-8 et DPP-9 sont des enzymes cytosoliques alors que DPP-IV possède un domaine catalytique extracellulaire. (Lankas, 2005)

DPP-8 est présente au niveau des cellules T activées, tandis que DPP-9 est retrouvée dans le

muscle squelettique, le cœur et le foie. (Miller, 2006)

### 1.6.3 Activités et fonctions biologiques

Les fonctions de ces enzymes, qui sont structurellement très proches de la DPP-IV (DPP-8 et DPP-9 appartiennent aussi à la sous famille S9B), sont actuellement mal connues.

Les protéines *DASH* se caractérisent par un mécanisme d'action protéolytique commun : *in vitro*, elles agissent toutes par clivage après un résidu H<sub>2</sub>N-X-Pro (Pro = Proline). Elles sont donc probablement impliquées dans des fonctions biologiques qui sont régulées par un processus de clivage au niveau de motifs NH<sub>2</sub> terminaux incluant une Proline. (Lankas, 2005)

### 1.6.4 Conséquences de l'inhibition de QPP, DPP-8 et DPP-9

Chez l'animal, l'inhibition de DPP-8 et DPP-9 provoque divers effets parfois mortels : cytopénies hématologiques, alopecie, nécroses cutanées, diarrhées sanglantes. (Lankas, 2005)

Des inhibiteurs pharmacologiques insuffisamment spécifiques de la DPP-IV pourraient entraîner de tels effets, de sorte que sur le millier de molécules inventées, seules quelques unes ont connu un développement clinique. (Blicklé, 2008)

Les effets adverses induits par une inhibition des autres *DASH* protéines ont été mis en évidence par une étude menée par Lankas et coll. et parue en 2005. Cette étude visait à montrer l'importance de la sélectivité pour la DPP-IV des inhibiteurs pour un usage sécurisé comme antidiabétique. Lankas et coll. ont étudié *in vitro* et *in vivo* (chez le rat et le chien) les effets d'inhibiteurs sélectifs de la DPP-IV, de la DPP-8/DPP-9 ou de QPP. *In vivo*, des effets toxiques sévères ont été observés après administration d'un inhibiteur sélectif de DPP-8/DPP-9. Ces effets ne se sont pas produits chez les animaux ayant reçu un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-IV. Les résultats d'autopsie après 2 semaines de gavage sont récapitulés dans le tableau suivant :

Animal	Toxicité	Inhibiteur sélectif de ...		
		DPP-IV	DPP-8/-9	QPP
Rat	alopécie	0	+	0
	thrombopénie	0	+	0
	anémie	0	0	0
	réticulocytopenie	0	+	+
	splénomégalie	0	+	0
	mortalité	0	+	0
Chien	diarrhée sanglante	0	+	0

Tableau 12, d'après Lankas et coll., 2005 : Effets toxiques de l'inhibition de DPP-IV, DPP-8/-9 ou QPP chez le rat et le chien.

Une toxicité gastro-intestinale a été reportée chez le chien après administration orale d'un autre inhibiteur de la DPP-IV (CP 867534-01) mais ce composé inhibe aussi DPP-8 et DPP-9.



Le second volet de l'étude de Lankas et coll. a été consacré à l'étude *in vitro* de l'activation des cellules T en présence des différents inhibiteurs de protéines *DASH* (plus de précisions sur le lien entre la DPP-IV et la fonction immunitaire seront données dans le chapitre 2 de la quatrième partie). L'équipe de Lankas a utilisé des cellules mononuclées sanguines humaines. Les paramètres mesurés ont été la concentration en interleukine 2 (IL-2) et la prolifération cellulaire. Les résultats observés ont été les suivants :

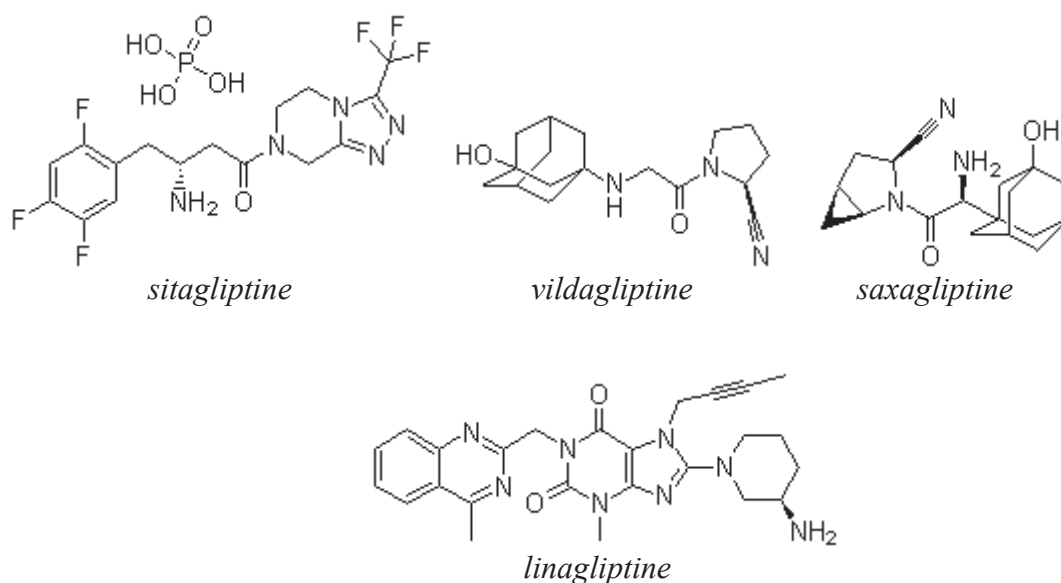
- inhibition de la prolifération des cellules immunitaires avec l'inhibiteur sélectif de DPP-8/-9
- inhibition de la prolifération des cellules immunitaires et inhibition de la libération d'IL-2 avec un inhibiteur non sélectif (Val-boro-Pro)
- aucun effet avec l'inhibiteur sélectif de QPP
- aucun effet avec un des inhibiteurs les plus sélectifs de DPP-IV

Cette étude a montré 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. Pour le moment, il est impossible de savoir dans quelle proportion la toxicité observée suite à l'inhibition de DPP-8/-9 chez l'animal dans ces essais se retrouverait chez l'Homme. Mais vu le fort degré d'homologie de DPP-8/-9 au travers les espèces, et les effets observés *in vitro* sur des cellules humaines, il semble probable de rencontrer des effets similaires chez l'Homme. Il est donc capital de s'assurer de l'excellente sélectivité de l'inhibiteur pour la DPP-IV avant d'envisager son utilisation en thérapeutique.

## 2 Pharmacologie des inhibiteurs de la DPP-IV

Seuls certains inhibiteurs de la DPP-IV utilisés en thérapeutique seront présentés dans cette partie.

### 2.1 Structure



Figures 6, d'après le site Internet Chemblink : Structure des gliptines.

Les structures de ces quatre gliptines sont très différentes. La présence de cycles

azotés et de fonctions cétone 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 structurales découlent des mécanismes d'action différents d'une gliptine à l'autre pour inhiber la DPP-IV.

## 2.2 Mécanisme d'action et constantes enzymatiques

La sitagliptine est un inhibiteur puissant, compétitif et réversible de la DPP-IV. Elle est hautement sélective de la DPP-IV par rapport aux autres enzymes proches de la DPP-IV (DPP-8 et DPP-9). Cette sélectivité pour la DPP-IV est indispensable à son utilisation en thérapeutique vue la toxicité sévère induite par l'inhibition de DPP-8 et DPP-9.

Il a été montré que chez l'Homme, la sitagliptine induit une inhibition d'au moins 80% de la DPP-IV plasmatique et permet de multiplier au moins par 2 les taux de GLP-1 actif. (Miller, 2006)

Vildagliptine et sitagliptine sont structurellement très dissemblables et elles interagissent avec la DPP-IV de manière fondamentalement différente, comme nous l'explique le site médical suisse just-medical.com dans un article de 2009 :

- la sitagliptine est un simple inhibiteur compétitif de la DPP-IV, le degré d'inhibition dépendant de la concentration en sitagliptine
- la vildagliptine, de même que les incrétines, est un substrat de la DPP-IV. Elle se fixe sur la DPP-IV par une liaison forte, avec une transformation lente du substrat, qui se traduit par un effet persistant pendant longtemps. La conséquence de la constante de dissociation basse de ce complexe est une inhibition puissante de la DPP-IV par de faibles doses de principe actif. Ce mécanisme d'action fait de la vildagliptine un « *slow substrate* » de la DPP-IV.

Ces deux mécanismes d'action différents sont exposés dans la figure suivante.

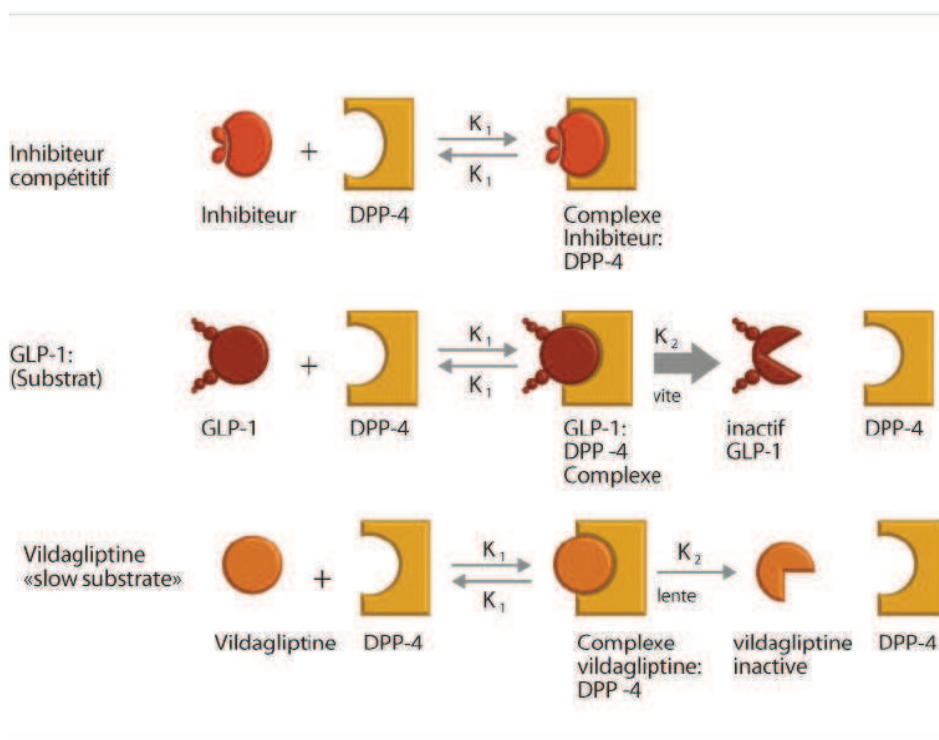


Figure 7, d'après le site Internet Just-medical, 2009 : Comparaison des mécanismes d'action de la sitagliptine et de la vildagliptine sur la DPP-IV.

La cinétique enzymatique de la saxagliptine a été décrite par Tahrani et coll. en 2009 :

La saxagliptine est un inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-IV (en comparaison avec les autres dipeptidyl peptidases). Elle exerce une inhibition sélective, durable mais réversible de la DPP-IV. Sa constante d'inhibition ( $K_i$ ) est de 1.3+/-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 la sitagliptine ( $K_i$  18+/-2 nM).

La spécificité de la saxagliptine pour la DPP-IV est 400 fois plus grande que pour la DPP-8 et 75 fois plus grande que pour la DPP-9. BMS-510849 est le métabolite actif de la saxagliptine. Il est 2 fois moins puissant que sa molécule mère.

La dissociation de la saxagliptine et de son métabolite de la DPP-IV est lente, avec un  $t_{1/2}$  de 50 et 23 minutes respectivement. Cette dissociation lente n'a pas été observée avec les autres enzymes testées, y compris DPP-8 et DPP-9.

	<b>Saxagliptine</b>	<b>Sitagliptine</b>	<b>Vildagliptine</b>
<b>Constante d'inhibition <math>K_i</math> en nM</b>	1.3 +/- 0.3	18 +/- 2	13 +/- 3
<b><math>t_{1/2}</math></b>	50 minutes	1 heure	1,7 heure

Tableau 13, d'après Tahrani et coll., 2009 : Constantes d'inhibition ( $K_i$ ) sur la DPP-IV et  $t_{1/2}$  des différentes gliptines.

## 2.3 Conséquences d'une inhibition de la DPP-IV

### 2.3.1 Effets bénéfiques sur la glycémie

L'inhibition de la DPP-IV permet une élévation des taux d'incrétines endogènes non clivées et biologiquement actives. Les actions bénéfiques du GIP et du GLP-1 sur la glycémie sont ainsi prolongées.

Les effets physiologiques des incrétines sur la glycémie ont été présentés dans la deuxième partie, chapitres 1.3.1.2 et 1.3.2.3.

Chez l'Homme, les inhibiteurs de la DPP-IV améliorent le profil glycémique en permettant une stimulation de la sécrétion d'insuline, une freination de celle de glucagon et une diminution de la production hépatique de glucose (Virally, 2008).

Cependant, les taux de GLP-1 endogènes obtenus avec les inhibiteurs de la DPP-IV sont plus faibles que ceux atteints avec l'administration pharmacologique d'analogues du GLP-1 injectables (Tahrani, 2009).

L'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la DPP-IV sur le contrôle glycémique chez le diabétique de type 2 sera développée dans le chapitre 3.9 de cette troisième partie.

### 2.3.2 Effets annexes potentiellement néfastes

#### 2.3.2.1 Sur la fonction immunitaire

DPP-IV (= CD26, marqueur des cellules T) sert de co-stimulateur dans l'activation des cellules T. *In vitro*, les inhibiteurs de la DPP-IV inhibent l'activité des cellules T. Cependant, les concentrations requises pour induire une telle inhibition *in vivo* seraient très importantes et il est improbable que ces concentrations soient atteintes en pratique clinique lors d'un usage comme thérapeutique antidiabétique (Miller, 2006).

Les données actuellement disponibles sur une éventuelle altération de la fonction immunitaire par les gliptines seront présentées dans la quatrième partie, chapitre 2.

### 2.3.2.2 Sur les autres peptides substrats de la DPP-IV

Dans la majorité des cas, le produit de clivage par la DPP-IV est inactif. Les inhibiteurs de la DPP-IV prolongent l'action de la substance P, du neuropeptide Y et des chémokines. D'après Miller et coll. (2006), les effets adverses en résultant pourraient être les suivants : inflammation (liée à la substance P), augmentation de la pression sanguine (liée au neuropeptide Y) et réactions allergiques (liées aux chémokines).

Les inhibiteurs de la DPP-IV pourraient causer des effets bénéfiques ou adverses en empêchant la dégradation d'autres peptides que les incrétines.

## **3 Les gliptines en pratique clinique**

*Les informations contenues dans les parties 3.1 à 3.3 incluses ont été obtenues à partir des avis de la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) qui sont disponibles en ligne sur le site [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/).*

### **3.1 Spécialités autorisées en France**

#### 3.1.1 Gliptines seules

<b>DCI</b>	<b>Noms commerciaux</b>	<b>Dosages</b>	<b>Laboratoires</b>	<b>AMM</b>
sitagliptine	JANUVIA®	cp 100 mg cp 50 mg <sup>(2)</sup> cp 25 mg <sup>(2)</sup>	MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET	Mars 2007 (dosage 100 mg)
	XELEVIA® <sup>(1)</sup>	cp 100 mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	
vildagliptine	GALVUS®	cp 50 mg	NOVARTIS PHARMA SAS	Septembre 2007
saxagliptine	ONGLYZA®	cp 5 mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB	Octobre 2009
linagliptine	TRAJENTA® <sup>(2)</sup>	cp 5 mg	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	Août 2011

*Tableau 14, d'après la HAS : Carte d'identité des gliptines disposant d'une AMM en France. DCI = dénomination commune internationale ; cp = comprimé ; AMM = autorisation de mise sur le marché.*

<sup>(1)</sup> XELEVIA® est un co-marketing de JANUVIA®.

<sup>(2)</sup> Ces spécialités ne sont pas encore commercialisées en France à la date du 24 Avril 2013.

### 3.1.2 Associations fixes

Noms commerciaux	DCI et dosages par comprimé	Laboratoires	AMM
JANUMET®	sitagliptine 50 mg / metformine 1000 mg	MERCK SHARP & DOHME- CHIBRET	Juillet 2008
VELMETIA® <sup>(1)</sup>		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
EUCREAS®	vildagliptine 50 mg / metformine 1000 mg	NOVARTIS PHARMA SAS	Novembre 2007
KOMBOGLYZE®	saxagliptine 2,5 mg / metformine 1000 mg	BRISTOL- MYERS SQUIBB	Novembre 2011
JENTADUETO® <sup>(2)</sup>	linagliptine 2,5 mg / metformine 1000 mg	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE	Juillet 2012

Tableau 15, d'après la HAS : Carte d'identité des associations fixes gliptine + metformine autorisées en France.

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

<sup>(1)</sup> VELMETIA® est un co-marketing de JANUMET®.

<sup>(2)</sup> Cette spécialité n'est pas encore commercialisée en France à la date du 24 Avril 2013.

## 3.2 Indications retenues dans les AMM

Tous les inhibiteurs de la DPP-IV ont obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) par procédure centralisée et appartiennent à la liste I des substances vénéneuses.

Toutes les gliptines sont indiquées chez les patients diabétiques de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, mais les indications figurant dans l'AMM peuvent être différentes d'une gliptine à l'autre.

### 3.2.1 Sitagliptine

- en **bithérapie orale**, en association :
  - à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
  - à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. (extension d'indication le 26 février 2008)
- en **trithérapie orale**, en association :
  - à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. (extension d'indication le 26 février 2008)
- en **monothérapie**, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée (extension d'indication le 9 novembre 2009)
- en **addition à l'insuline** (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. » (extension d'indication le 9 novembre 2009)

### 3.2.2 Vildagliptine

- en **bithérapie orale**, en association avec :
  - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie
  - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication
- en **monothérapie**, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication (extension d'indication le 30 Janvier 2012)

### 3.2.3 Saxagliptine

- en **bithérapie orale**, en association avec :
  - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie
  - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication

### 3.2.4 Linagliptine

- en **monothérapie**, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.
- en **bithérapie orale**, en association à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- en **trithérapie orale**, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat

La linagliptine est la gliptine la plus récemment approuvée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament, avis favorable en Juin 2011). Elle a l'avantage d'être la seule gliptine ne nécessitant pas d'ajustement de dose chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal.

	<b>monothérapie</b>	<b>bithérapie</b>	<b>trithérapie</b>
<b>sitagliptine (cp 100 mg)</b>	oui	- metformine - SH - insuline	- metformine + SH - metformine + insuline
<b>vildagliptine</b>	oui	- metformine - SH	non
<b>saxagliptine</b>	non	- metformine - SH	non
<b>linagliptine</b>	oui	- metformine	- metformine + SH

Tableau 16, d'après la HAS : Indications retenues dans les AMM pour les différentes gliptines.

SH = sulfamide hypoglycémiant ; AMM = autorisation de mise sur le marché.



### 3.3 Évaluation par la Commission de la Transparence de la HAS et taux de remboursement

DCI	Indications	SMR	ASMR	Taux de remboursement
<b>sitagliptine (cp 100 mg)</b>	- monothérapie - bithérapie - trithérapie	- insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline - faible en bithérapie avec un SH - important en bithérapie avec la metformine, et en trithérapie avec un SH et la metformine ou l'insuline et la metformine	- IV en bithérapie avec la metformine - V dans les autres cas	- NR en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline - 35% en bithérapie avec SH - 65% en bithérapie avec la metformine et en trithérapie (sitagliptine + metformine + SH ou sitagliptine + metformine + insuline)
<b>vildagliptine</b>	- monothérapie - bithérapie	- insuffisant en monothérapie - important en bithérapie	- sans objet en monothérapie - V en bithérapie	- NR en monothérapie - 65% en bithérapie
<b>saxagliptine</b>	bithérapie	important	V	65%
<b>linagliptine</b>	- monothérapie - bithérapie - trithérapie	-insuffisant en monothérapie - important en bi- et trithérapie	- sans objet en monothérapie - V en bi- et trithérapie	- NR en monothérapie - 65% en bi- et trithérapie

Tableau 17, d'après la HAS : SMR, ASMR et taux de remboursement retenus par la Commission de la Transparence de la HAS pour les différentes gliptines.

DCI = dénomination commune internationale ; NR = non remboursé ; SH = sulfamide hypoglycémiant ; SMR = Service Médical Rendu ; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu.

Une ASMR de niveau V correspond à une absence d'ASMR dans la prise en charge des patients DT2.

Une ASMR de niveau IV correspond à une ASMR mineure dans la prise en charge des patients DT2.



Noms commerciaux	Indications	SMR	ASMR	Taux de remboursement
<b>JANUMET®, VELMETIA® 50/1000</b>	- seul = bithérapie metformine + sitagliptine - avec un SH = trithérapie	important	V	65%
<b>EUCREAS® 50/1000</b>	seul = bithérapie metformine + vildagliptine	important	V	65%
<b>KOMBOGLYZE® 2,5 / 1000</b>	seul = bithérapie metformine + saxagliptine	important	V	65%
<b>JENTADUETO®</b>	- seul = bithérapie metformine + linagliptine - avec un SH = trithérapie	important	V	65%

Tableau 18, d'après la HAS : Indications, SMR, ASMR et taux de remboursement retenus par la Commission de la Transparence de la HAS pour les associations fixes gliptine + metformine.

NR = non remboursé ; SH = sulfamide hypoglycémiant ; SMR = Service Médical Rendu ; ASMR = Amélioration du Service Médical Rendu.

### 3.4 Pharmacocinétique

D'après les monographies du Vidal 2013 et les avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

Les quatre gliptines qui disposent d'une AMM en France sont rapidement absorbées après prise orale, avec un pic de concentration plasmatique obtenu entre 1 et 4 heures après ingestion selon la gliptine.

La prise concomitante d'aliments ne modifie pas significativement la biodisponibilité des gliptines, d'où une administration possible indifféremment au cours ou en dehors des repas.

Pour la majorité des gliptines, la liaison aux protéines plasmatiques est faible : négligeable pour la saxagliptine, 9,3% pour la vildagliptine et 38% pour la sitagliptine.

Pour la linagliptine, la liaison aux protéines plasmatiques est plus importante, allant de 75 à 99%, et ce en fonction de la concentration en linagliptine dans le plasma, témoignant de la saturation de la liaison à la DPP-IV avec des concentrations croissantes de linagliptine. A des concentrations élevées, la DPP-IV est totalement saturée, et 70 à 80% de la linagliptine sont alors liés à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-IV, avec une fraction libre plasmatique restant de 30 à 20%.

L'intensité du métabolisme varie d'une gliptine à l'autre.

Pour la sitagliptine, dont 79% sont excrétés par voie urinaire sous forme inchangée, la transformation métabolique est une voie mineure, impliquant le cytochrome P450 3A4 et plus

minoritairement le 2C8.

A l'inverse, pour la vildagliptine, le métabolisme constitue la principale voie d'élimination. Il concerne 69% de la dose administrée. Le principal métabolite, LAY151, est pharmacologiquement inactif et c'est le produit d'hydrolyse de la vildagliptine. Des données *in vitro* suggèrent que le rein pourrait être l'un des organes participant à cette hydrolyse. L'élimination rénale sous forme inchangée représente 23% de la dose initiale de vildagliptine.

Pour la saxagliptine, la biotransformation est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4. Le principal métabolite de la saxagliptine est aussi un inhibiteur compétitif, sélectif et réversible de la DPP-IV, dont la puissance est égale à 50% de celle de la saxagliptine.

Concernant les voies d'élimination, la sitagliptine est principalement éliminée par excrétion rénale, faisant intervenir une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour la glycoprotéine P, qui peut être impliquée dans son élimination rénale. Lors de l'administration de sitagliptine marquée au carbone 14 (<sup>14</sup>C), 13% de la dose sont retrouvés dans les fèces et 87% dans les urines.

L'élimination de la vildagliptine et de la saxagliptine se fait également majoritairement par voie urinaire. 85% de la vildagliptine marquée au <sup>14</sup>C sont retrouvés dans les urines et 15% dans les fèces. Pour la saxagliptine, l'élimination *via* les fèces représente 22% de la dose.

Quant à la linagliptine, elle est éliminée principalement sous forme non métabolisée par la bile et les intestins.

### **3.5 Interactions médicamenteuses**

*D'après les monographies du Vidal 2013.*

*In vitro*, sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine n'ont pas exercé d'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.

La linagliptine a montré un faible effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4 *in vitro*. La linagliptine est également, *in vitro*, un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P, avec pour conséquence une inhibition du transport de la digoxine, mais sans impact cliniquement significatif *in vivo*.

Avec toutes les gliptines, le risque d'interactions cliniquement significatives *in vivo* est faible et le Vidal 2013 ne mentionne aucune association contre-indiquée ou déconseillée avec les gliptines.

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P 450 3A4. Les inhibiteurs et inducteurs de ce cytochrome peuvent influencer sur les paramètres pharmacocinétiques de la saxagliptine (concentration plasmatique maximale notamment) mais peu de données cliniques sont disponibles. Des inducteurs du cytochrome 3A4 tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne ou encore la rifampicine pourraient diminuer l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine.

La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du cytochrome P450. Il est peu probable que sa clairance métabolique soit affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du cytochrome P450.

De puissants inducteurs de la P-glycoprotéine et du cytochrome P450 3A4 tels que la rifampicine pourrait partiellement diminuer l'efficacité de la linagliptine. Une baisse de

l'inhibition de la DPP-IV d'environ 30% a été observée lorsque la rifampicine a été administrée avec la linagliptine. Cette baisse d'efficacité s'est accompagnée d'une diminution de la concentration plasmatique maximale de linagliptine d'environ 44%.

Concernant la sitagliptine, sa clairance rénale n'a pas été modifiée de façon significative par l'administration de ciclosporine, un inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine. Aucune interaction significative n'est donc attendue avec d'autres inhibiteurs de la P-glycoprotéine.

Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le cytochrome 3A4, avec une contribution du cytochrome 2C8. Chez les patients avec une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris *via* l'isoenzyme 3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Il est possible que des inhibiteurs puissants du 3A4 (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine) puissent modifier la cinétique de la sitagliptine chez ces patients insuffisants rénaux. Mais pour le moment aucune étude clinique n'est disponible sur ce sujet.

La sitagliptine a montré un faible effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine : l'administration quotidienne de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine pendant 10 jours s'est accompagnée d'une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration plasmatique maximale de la digoxine de 11 et 18% respectivement. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration simultanée de sitagliptine et de digoxine.

Globalement, les inhibiteurs de la DPP-IV présentent un potentiel d'interactions médicamenteuses faible, ce qui constitue un avantage non négligeable dans leur manipulation en pratique clinique, d'autant plus que la polymédication est fréquente chez le diabétique de type 2. Cependant, du fait de leur commercialisation récente, les données cliniques sur les interactions sont pour le moment peu nombreuses. Plusieurs études suggérant une interaction des gliptines avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), exposant à un risque accru d'angio-œdème, ont été publiées. Elles seront présentées dans la quatrième partie, chapitre 1.2. Le Vidal 2013 ne mentionne pas cette interaction entre IEC et inhibiteur de la DPP-IV.

### 3.6 Posologies

*D'après les monographies du Vidal 2013 et les avis de la Commission de la Transparence de la HAS.*

#### 3.6.1 Cas général

<b>Gliptine</b>	<b>Dosage par comprimé</b>	<b>Posologie recommandée</b>
sitagliptine	100 mg	100 mg 1 fois / jour
vildagliptine	50 mg	<u>Monothérapie ou en association à la metformine :</u> 100 mg / jour répartis en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir <u>En association à un SH :</u> 50 mg / jour en une prise le matin
saxagliptine	5 mg	5 mg 1 fois / jour
linagliptine	5 mg	5 mg 1 fois / jour

*Tableau 19, d'après le Vidal 2013 et la HAS : Posologies des gliptines recommandées en absence d'insuffisance rénale ou hépatique.*

*SH = sulfamide hypoglycémiant*

En association à la metformine, la posologie de cette dernière sera maintenue, et la gliptine sera administrée de façon concomitante.

En association à un SH ou à l'insuline, une diminution de la posologie du SH ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémies.

Les inhibiteurs de la DPP-IV peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas. En cas d'oubli d'une dose, le patient prendra la dose oubliée dès qu'il s'en rendra compte, mais ne devra jamais prendre une double dose le même jour.

Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est requise. Cependant, la prudence est de mise chez les sujets de plus de 75 ans, du fait d'une expérience clinique limitée dans cette tranche de population. D'autre part, les inhibiteurs de la DPP-IV ne doivent pas être utilisés chez les moins de 18 ans, faute d'études dans la population pédiatrique.

#### 3.6.2 Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale (IR), une adaptation posologique pourra être requise. Elle sera fonction du degré d'IR et de la gliptine utilisée.

La linagliptine présente l'avantage de ne nécessiter aucune adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, et ce quel que soit le stade d'IR.

Avec les trois autres gliptines, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'IR légère (Clairance de la créatinine  $Cl_{\text{creat}} \geq 50$  mL/min). Pour un stade plus avancé d'IR une réduction des posologies, récapitulée dans le tableau suivant, est nécessaire.

Gliptine	Stade d'insuffisance rénale (IR)			
	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale
sitagliptine	aucune adaptation posologique	50 mg 1 fois / jour	25 mg 1 fois/jour	
vildagliptine		50 mg / jour		
saxagliptine		2,5 mg 1 fois / jour	non recommandée	
linagliptine	aucune adaptation posologique			

Tableau 20, d'après le Vidal 2013 et la HAS : Adaptations posologiques des différentes gliptines chez l'insuffisant rénal.

IR légère : clairance de la créatinine  $Cl_{creat} \geq 50$  mL/min

IR modérée :  $Cl_{creat} \geq 30$  et  $< 50$  mL/min

IR sévère :  $Cl_{creat} < 30$  mL/min

La saxagliptine n'est pas recommandée chez le patient présentant une IR terminale requérant une hémodialyse.

Lors de la demande initiale d'AMM du JANUVIA® (DCI sitagliptine), le RCP, dans son chapitre « précautions d'emploi », précisait que : « Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, l'expérience au cours des études cliniques avec JANUVIA est limitée. L'utilisation de JANUVIA n'est donc pas recommandée dans cette population. ».

Par la suite, les laboratoires MSD ont réalisé les études P063 (étude évaluant les doses de 25 mg et 50 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère) et P073 (étude évaluant la dose de 25 mg de sitagliptine chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse). Ces deux études ont permis la levée, le 22 Décembre 2011, de la restriction d'usage de la sitagliptine chez les patients diabétiques ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou terminale. S'en est suivie l'arrivée de nouveaux dosages de JANUVIA® : 25 mg et 50 mg. Mais ces dosages ne sont pas encore disponibles en France à la date du 24 Avril 2013.

Ils pourraient être utilisés d'emblée chez le patient DT2 en cas d' IR modérée (dosage à 50 mg), sévère ou terminale (dosage à 25 mg) :

- en monothérapie, notamment lorsque les SH sont contre-indiqués, et avant la mise sous insuline
- en bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 25 mg, qui serait une alternative à l'insuline seule ou à l'association insuline + glinide
- en bithérapie insuline + sitagliptine dosée à 50 mg, en cas de contre-indication aux SH
- en bithérapie SH + sitagliptine dosée à 50 mg, en cas d' IR modérée, et avant la mise sous insuline

Ces deux nouveaux dosages permettraient également de poursuivre le traitement chez des patients stabilisés par sitagliptine 100 mg et qui développent une insuffisance rénale.

En 2012, le laboratoire MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET a sollicité, auprès de la HAS, leur inscription Sécurité Sociale et collectivités : JANUVIA 25 mg pour les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale sévère ou terminale traitée par dialyse et JANUVIA 50 mg pour les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale modérée dans les indications suivantes :

- en monothérapie
- en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline

Le laboratoire a exclu de sa demande les indications avec la metformine, ce qui se justifie car celle-ci est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale avec  $Cl_{\text{creat}} < 60$  mL/min.

La Commission de la Transparence de la HAS a publié son avis en Septembre 2012. Elle considère que le SMR de JANUVIA® est faible en monothérapie (dosages 25 et 50 mg), et modéré en bithérapie avec un SH (dosage 50 mg) ou avec l'insuline (dosages 25 et 50 mg). Pour toutes ces indications il n'y a pas d'ASMR (ASMR de niveau V). La HAS a émis un avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital de JANUVIA® 25 et 50 mg en monothérapie et en bithérapie en association à un sulfamide ou à l'insuline. Ceci se justifie, malgré le faible niveau de preuve des données disponibles, par le peu d'alternatives thérapeutiques possibles chez le diabétique de type 2 insuffisant rénal.

JANUVIA®, aux dosages de 25 mg et 50 mg, a obtenu une AMM aux États Unis, en Australie et au Japon. En Europe, la HAS indique que ces spécialités sont actuellement prises en charge par les systèmes d'assurance maladie en Allemagne et au Royaume-Uni.

Les adaptations posologiques requises avec les inhibiteurs de la DPP-IV (linagliptine exclue) justifient donc d'évaluer la fonction rénale du patient DT2 avant l'initiation du traitement, puis périodiquement.

### 3.6.3 Chez l'insuffisant hépatique

Avec la sitagliptine et la saxagliptine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (IH) légère à modérée.

La saxagliptine n'est pas recommandée en cas d' IH sévère.

Aucune étude n'est disponible sur l'emploi de la sitagliptine chez le patient présentant une insuffisance hépatique sévère.

Concernant la linagliptine, les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une IH, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients.

En revanche, la vildagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, y compris les patients présentant des taux d'ALAT (alanine aminotransférase) ou d'ASAT (aspartate aminotransférase) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale. La fonction hépatique doit donc être contrôlée avant l'instauration d'un traitement par vildagliptine, puis périodiquement.

## 3.7 Effets indésirables

Plusieurs effets indésirables, de fréquence variable, ont été enregistrés avec les différentes gliptines, au cours des essais cliniques et/ou après leur commercialisation. Ils sont récapitulés dans le tableau suivant.

		<b>G L I P T I N E</b>			
		<b>Sitagliptine</b> (en monothérapie, à semaine 24)	<b>Vildagliptine</b> (100 mg / jour n = 1855 patients traités)	<b>Saxagliptine</b> (en monothérapie ou en association à la metformine)	<b>Linagliptine</b>
<b>E F F E T S I N D E S I R A B L E S</b>	<b>Très fréquents</b> (≥ 1/10)	-	-	-	-
	<b>Fréquents</b> (≥ 1/100, < 1/10)	- infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites - hypoglycémies <sup>(1)</sup> - céphalées - arthrose, douleur des extrémités	- sensations vertigineuses	- infections des voies respiratoires supérieures, sinusites, rhinopharyngites - infections des voies urinaires - gastroentérites - nausées, vomissements - céphalées - rash	-
	<b>Peu fréquents</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	- étourdissements - constipation	- hypoglycémies - céphalées - œdèmes périphériques - constipation - arthralgies	- pancréatite - réaction d'hypersensibilité - dermatite, prurit, urticaire	- rhinopharyngites - toux - hypersensibilité
	<b>Rares</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	-	-	- réaction anaphylactique (dont choc) - angio-œdème	-
	<b>Très rares</b> (< 1/10 000)	-	- infections du tractus respiratoire supérieur, rhinopharyngites	-	-
	<b>Fréquence indéterminée</b> (effets secondaires le plus souvent rapportés en post-commercialisation)	- réaction d'hypersensibilité <sup>(2)</sup> - maladie pulmonaire interstitielle - pancréatite aiguë <sup>(3)</sup> - angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives <sup>(4)</sup> - arthralgies, myalgies - IR aiguë	- hépatite <sup>(5)</sup> , anomalie des tests de la fonction hépatique <sup>(5)</sup> - pancréatite - urticaire, lésions cutanées bulleuses ou desquamantes	-	- pancréatite

Tableau 21, d'après Vidal 2013 : Effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-IV.

IR = insuffisance rénale

<sup>(1)</sup> Dans la rubrique « mises en garde, précautions », le Vidal indique cependant que l'incidence des hypoglycémies avec la sitagliptine +/- 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 hypoglycémiant ou à l'insuline.

<sup>(2)</sup> incluant des réponses anaphylactiques

<sup>(3)</sup> une résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la sitagliptine, mais de très rares cas de pancréatite nécrosante et/ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés.

<sup>(4)</sup> y compris des syndromes de Stevens-Johnson ; <sup>(5)</sup> réversible après arrêt du traitement



De rares cas d'angio-œdèmes sous vildagliptine ont également été rapportés, à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée quand la vildagliptine est administrée en association à un IEC. La majorité de ces événements a été d'intensité faible, et résolue.

Pour la linagliptine, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie, mais uniquement avec la trithérapie linagliptine + metformine + sulfamide hypoglycémiant (effet secondaire « très fréquent »). Seule ou avec la metformine, la linagliptine ne provoque pas plus d'hypoglycémies qu'un placebo.

D'après Virally et coll. (2008), les hypoglycémies sont exceptionnelles avec les inhibiteurs de la DPP-IV utilisés seuls car leur effet est glucodépendant : les incrétines exercent un effet insulinosécrétagogue strictement glucose-dépendant, ne s'exprimant qu'en cas d'hyperglycémie.

Concernant les effets observés en cas de surdosage, les gliptines semblent présenter une marge thérapeutique assez large.

Chez des sujets sains, des doses uniques de sitagliptine allant jusqu'à 800 mg ont été généralement bien tolérées. Un allongement minime de l'intervalle Q-T a été observé à la dose de 800 mg, mais sans pertinence clinique. Lors des essais de phase I à doses répétées, aucun effet indésirable clinique n'a été rapporté lors de l'administration de sitagliptine à des doses allant jusqu'à 600 mg / jour pendant 10 jours et à des doses de 400 mg / jour pendant 28 jours.

La saxagliptine semble offrir la même sécurité, sans aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle Q-T ou la fréquence cardiaque pour des doses orales quotidiennes atteignant 400 mg pendant 2 semaines.

Pour la linagliptine, chez le sujet sain, des doses uniques allant jusqu'à 600 mg (soit 120 fois la dose recommandée) ont été généralement bien tolérées.

En revanche, plusieurs effets secondaires ont été relevés avec la vildagliptine administrée à des doses de 400 à 600 mg pendant 10 jours : myalgies, paresthésies, fièvre, œdème des pieds et des mains, augmentation des taux de lipase, créatine phosphokinase, protéine C-réactive et ASAT. Tous ces symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après arrêt de la vildagliptine.

En dehors de tout surdosage, les publications actuelles de la HAS et de l'ANSM insistent sur l'importance de prendre en compte le risque de réaction grave d'hypersensibilité, de syndrome de Stevens-Johnson, et de pancréatite. Ces risques justifient les précautions d'emploi présentées dans le chapitre suivant.

### **3.8 Contre-indications et précautions d'emploi**

La contre-indication qui figure dans le Vidal 2013 pour toutes les gliptines est « l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ». A noter que les comprimés de GALVUS® (DCI vildagliptine) et d'ONGLYZA® (DCI saxagliptine) contiennent du lactose. Ils ne doivent pas être utilisés en cas de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de mal-absorption du glucose-galactose.

Une seconde contre-indication figure dans la monographie Vidal de l'ONGLYZA® : les antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angio-œdème, avec tout inhibiteur de la DPP-IV. Le RCP de l'ONGLYZA® avait été modifié en Mars 2012 pour y ajouter cette contre-indication, suite à l'observation de plusieurs cas de réaction d'hypersensibilité grave avec la saxagliptine.

A côté de ces contre-indications, plusieurs mises en garde et précautions d'emploi sont rappelées dans le Vidal 2013 :

- les inhibiteurs de la DPP-IV ne doivent pas être utilisés chez le diabétique de type 1 ou en cas d'acido-cétose.
- faute d'études, leur usage est à proscrire chez la femme enceinte ou allaitant, tout comme chez l'enfant ou l'adolescent.
- la fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement, puis périodiquement, afin d'adapter, si besoin, la posologie.
- concernant les hypoglycémies, leur incidence n'est pas augmentée par rapport à un placebo lorsque la gliptine est administrée seule ou en association à la metformine. En revanche, *versus* placebo, l'incidence des hypoglycémies est augmentée avec l'association gliptine + SH ou insuline. Une réduction de la posologie du SH ou de l'insuline est donc à envisager pour limiter le risque d'hypoglycémies.
- depuis leur commercialisation, des cas de pancréatites aigus ont été rapportés. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique : une douleur abdominale intense et persistante. Le traitement par inhibiteur de la DPP-IV devra être arrêté en cas de suspicion de pancréatite.
- depuis leur commercialisation, des cas graves de réactions d'hypersensibilité sont survenus avec les inhibiteurs de la DPP-IV. Ces réactions incluent anaphylaxie, angio-œdème et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens Johnson. Ces réactions sont apparus dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement, et certaines dès la 1ère prise. Elles doivent conduire à l'arrêt immédiat du traitement par gliptine.
- avec la vildagliptine uniquement, de rares cas de dysfonctionnement hépatique (dont des hépatites) ont été observés. Les patients sont généralement asymptomatiques, sans séquelles cliniques, et le bilan hépatique retourne à la normale après arrêt du traitement. Un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant l'instauration d'un traitement par vildagliptine, puis tous les 3 mois la 1ère année de traitement, et régulièrement par la suite. Il est recommandé d'arrêter le traitement par vildagliptine en cas de persistance de taux d'ASAT ou ALAT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale, ou en cas d'ictère ou d'autre signe de dysfonction hépatique.

### **3.9 Efficacité sur la régulation de la glycémie**

#### **3.9.1 En monothérapie**

En France, seules la sitagliptine, la linagliptine et plus récemment la vildagliptine ont une AMM pour une utilisation en monothérapie, chez le diabétique de type 2 présentant une intolérance ou une contre-indication à la metformine. Elles ne sont pas remboursées dans cette indication, la Commission de la Transparence de la HAS ayant évalué leur intérêt clinique en monothérapie comme insuffisant pour permettre une prise en charge par la solidarité nationale (sauf pour les spécialités JANUVIA® 25mg et JANUVIA® 50mg indiquées chez l'insuffisant rénal et pour lesquelles la HAS a émis un avis favorable au remboursement en monothérapie).

### 3.9.1.1 Sur la réduction de l'HbA1c

#### 3.9.1.1.1 Sitagliptine

Raz et coll. ont publié en 2006 une étude sur l'efficacité de la sitagliptine en monothérapie chez des diabétique de type 2 avec un déséquilibre glycémique ( $HbA1c \geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ). Cette étude a été menée pendant 18 semaines en double aveugle sur 521 patients, âgés de 27 à 76 ans, et avec une HbA1c initiale moyenne de 8,1%. Les patients ont reçu quotidiennement 100 mg ou 200 mg de sitagliptine par jour ou un placebo.

Les résultats ont montré une réduction significative de l'HbA1c au bout de 18 semaines dans les groupes ayant reçu de la sitagliptine en comparaison au groupe placebo. En comparaison au placebo, les baisses de l'HbA1c ont été :

- de - 0,60% avec 100 mg de sitagliptine ; 95% IC : - 0,82% à - 0,39%
- de - 0,48% avec 200 mg de sitagliptine ; 95% IC : - 0,70% à - 0,26%

Chez les patients avec une HbA1c initiale plus importante ( $\geq 9\%$ ) la réduction de l'HbA1c avec la sitagliptine *versus* placebo a été plus importante :

- - 1,20% pour les patients recevant 100 mg de sitagliptine
- - 1,04% pour les patients recevant 200 mg de sitagliptine

En revanche, pour les patients ayant une HbA1c initiale plus faible ( $< 8\%$ ), la réduction induite par la sitagliptine a été plus modeste :

- - 0,44% avec 100 mg de sitagliptine
- - 0,33% avec 200 mg de sitagliptine

Pour les patients avec une HbA1c initiale comprise entre 8 et 8,9%, les baisses obtenues ont été :

- - 0,61% avec 100 mg de sitagliptine
- - 0,39% avec 200 mg de sitagliptine

Le pourcentage de patients atteignant une HbA1c  $< 7\%$  au bout de 18 semaines est significativement augmenté avec la sitagliptine comparativement au placebo :

- 35,8% des patients sous sitagliptine 100 mg
- 28,6% des patients sous sitagliptine 200 mg
- 15,5% des patients sous placebo

Cependant ces résultats ne peuvent être interprétés que si les différents groupes initiaux étaient homogènes au niveau des caractéristiques des patients : âge, HbA1c initiale, ancienneté du diabète, etc. Sinon, un biais peut être introduit avant même le début de l'étude.

De plus, comment expliquer que la baisse d'HbA1c soit moins importante avec 200 mg de sitagliptine qu'avec 100 mg ? L'effet maximal de la sitagliptine est peut être obtenu à la dose quotidienne de 100 mg, et augmenter la dose au delà n'apporterait pas plus de bénéfices (courbe effet-dose en plateau). Mais dans ce cas les baisses d'HbA1c obtenues avec 200 mg de sitagliptine devraient être identiques, et non pas inférieures, à celles obtenues avec 100 mg. Les auteurs n'apportent pas d'explications particulières à ce sujet et ne précisent pas si cet écart est significatif ou non. Ils signalent simplement qu'une petite différence en terme d'efficacité a été observée entre le groupe à 100 mg et le groupe à 200 mg de sitagliptine, en faveur du groupe à 100 mg, témoignant de l'absence d'avantage d'une dose quotidienne de 200 mg sur une dose de 100 mg.

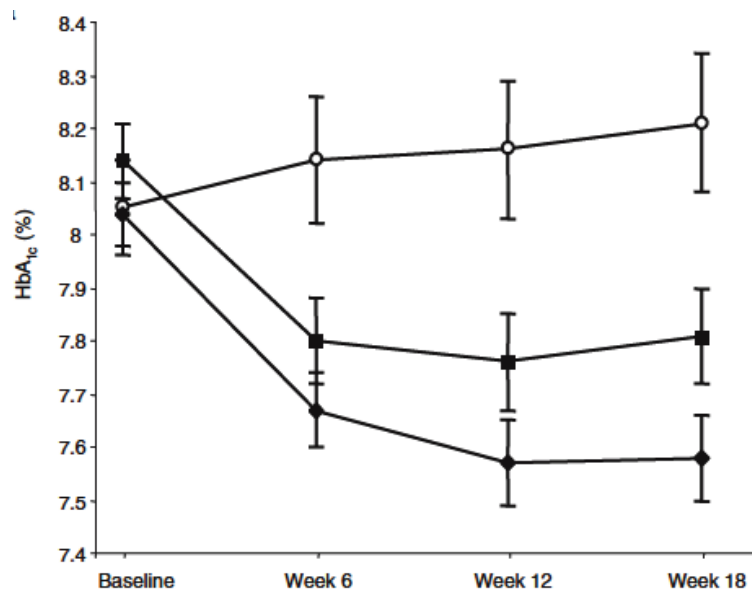


Figure 8, d'après Raz et coll., 2006 : Variations de l'HbA1c sous sitagliptine (losanges : 100mg/jour ; carrés : 200mg/jour) et placebo (cercles).

Une autre étude, bâtie sur un schéma comparable, a montré une légère supériorité de la dose quotidienne de 200 mg en terme d'efficacité sur la dose de 100 mg de sitagliptine. Elle a été menée par Aschner et coll. en 2006 sur 741 patients présentant une HbA1c initiale moyenne de 8,0%, en double aveugle, pendant 24 semaines. Comme dans l'étude de Raz et coll. les patients ont reçu une dose quotidienne de sitagliptine de 100 ou 200 mg ou un placebo. Les résultats obtenus sont proches de ceux de Raz et coll., sauf qu'ici doubler la dose de sitagliptine a permis une réduction légèrement supérieure des paramètres glycémiques : la baisse de l'HbA1c obtenue a été de -0,79% dans le groupe « 100 mg de sitagliptine » et de -0,94% dans le groupe « 200 mg de sitagliptine » en comparaison au groupe placebo. Cependant, les auteurs précisent que les différences de résultats obtenus entre les deux doses de sitagliptine ne sont pas significatives.

Là encore, la réduction d'HbA1c a été plus importante chez les patients avec une HbA1c initiale élevée, et moindre chez les patients avec une HbA1c initiale plus faible. Les résultats obtenus en fonction du taux d'HbA1c initial et de la dose de sitagliptine reçue sont récapitulés dans le tableau suivant :

	HbA1c initiale < 8%	HbA1c initiale ≥ 8% et < 9%	HbA1c initiale ≥ 9%
sitagliptine 100 mg	- 0,57%	- 0,80%	- 1,52%
sitagliptine 200 mg	- 0,65%	- 1,13%	- 1,50%

Tableau 22, d'après Aschner et coll., 2006 : Baisse de l'HbA1c obtenue au bout de 24 semaines, en fonction de la dose quotidienne de sitagliptine et du taux initial d'HbA1c.

Ces deux études témoignent de l'efficacité de la sitagliptine à réduire l'HbA1c, reflet des glycémies, en comparaison à un placebo. Mais elles ne permettent pas de démontrer un bénéfice d'une dose quotidienne de 200 mg de sitagliptine sur une dose de 100 mg.

### 3.9.1.1.2 Vildagliptine

La vildagliptine semble conduire à une réduction de l'HbA1c comparable à celle obtenue avec la sitagliptine. C'est ce qui ressort d'une étude menée par Dejager et coll. en 2007. Elle a été réalisée sur 632 patients diabétiques de type 2, naïfs d'antidiabétiques, et avec une HbA1c initiale moyenne de 8,4%. La vildagliptine en monothérapie, à 50 mg ou 100 mg par jour, a permis une réduction d'HbA1c de - 0,8 à - 0,9%. Pour les patients avec une HbA1c initiale comprise entre 8,8 et 9%, la baisse de l'HbA1c a été de - 1,3 à - 1,4% dans le groupe recevant 100 mg par jour, contre seulement - 0,8% dans le groupe recevant 50 mg par jour.

### 3.9.1.1.3 Linagliptine

L'avis de la Commission de la Transparence de la HAS publié en Juin 2012 mentionne une réduction favorable de l'HbA1c de - 0,57% (IC95% [- 0,86 ; - 0,29] p < 0,0001) au bout de 18 semaines de monothérapie par linagliptine, en comparaison à un placebo. Cette différence s'est maintenue à 52 semaines.

Cependant, seulement 9,5% des patients traités par linagliptine ont atteint l'objectif thérapeutique (HbA1c < 6,5%), contre 6,8% des patients sous placebo. A noter toutefois que l'étude mentionnée par la HAS portait sur un nombre restreint de patients, 151 sous linagliptine et 76 sous placebo.

### 3.9.1.2 Sur les glycémies à jeun et post-prandiales

Aschner et coll. (2006) ont réalisé des mesures de glycémie avant et après les 24 semaines de traitement par sitagliptine :

La sitagliptine a permis une réduction des glycémies à jeun :

- - 1,0 mmol/L [- 17,1 mg/dL] avec 100 mg de sitagliptine, en comparaison à un placebo
- - 1,2 mmol/L = [- 21,3 mg/dL] avec 200 mg de sitagliptine, en comparaison à un placebo

La sitagliptine a également permis une baisse des glycémies post-prandiales, mesurées 2h après le repas :

- - 2,6 mmol/L [-46,7 mg/dL] avec 100 mg de sitagliptine *versus* placebo
- - 3,0 mmol/L = [- 54,1 mg/dL] avec 200 mg de sitagliptine *versus* placebo

Raz et coll. (2006) ont réalisé les mêmes dosages et obtenu des résultats similaires : réduction de la glycémie à jeun avec la sitagliptine 100 mg et 200 mg de -1,1 mmol/L et - 0,9 mmol/L respectivement, et réduction de la glycémie post-prandiale de -2,6 mmol/L et -2,9 mmol/L respectivement.

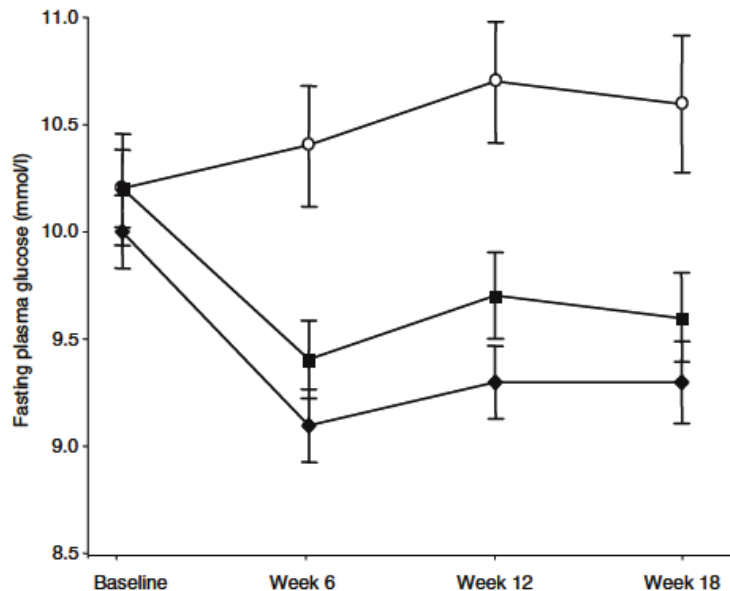


Figure 9, d'après Raz et coll., 2006 : Variations de la glycémie à jeun sous sitagliptine (losanges : 100mg/jour ; carrés : 200mg/jour) et placebo (cercles).

### 3.9.1.3 Sur l'insulinosensibilité et la fonction $\beta$ -cellulaire

L'*Homeostasis Model Assessment (HOMA)* est une méthode utilisée pour évaluer l'insulino-résistance (*HOMA-IR*) ou la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine (*HOMA- $\beta$* ). L'*HOMA-IR* et l'*HOMA- $\beta$*  sont calculés à partir des mesures de glycémies à jeun et des taux plasmatiques d'insuline.

Les études de Raz et coll. et d' Aschner et coll. menées en 2006 ont montré une amélioration de l'*HOMA- $\beta$*  sous sitagliptine, en comparaison au placebo.

En revanche, la sitagliptine n'a pas modifié significativement l'*HOMA-IR*, suggérant une absence d'effet sur l'insulinosensibilité.

Chez le diabétique de type 2, une baisse de la sécrétion d'insuline est observée, conséquence d'une altération de la fonction et de la masse des cellules  $\beta$ . L'amélioration de l'*HOMA- $\beta$*  induite par la sitagliptine suggère que celle-ci pourrait améliorer certains paramètres fonctionnels des cellules  $\beta$  pancréatiques.

## 3.9.2 En bithérapie avec la metformine

### 3.9.2.1 Sitagliptine

En 2006, Charbonnel et coll. ont montré que l'adjonction de sitagliptine à la metformine, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine seule, entraîne une réduction du taux d'HbA1c de - 0,65% par rapport à une association metformine-placebo. Au bout de 24 semaines d'étude, 47% des patients recevant la combinaison metformine ( $\geq 1500$  mg/jour) + sitagliptine (100 mg/jour) ont vu leur HbA1c descendre sous la barre des 7%, contre seulement 18,3% des patients sous metformine + placebo.

Instaurer d'emblée une bithérapie par metformine + sitagliptine chez le diabétique naïf



de traitement permettrait d'obtenir une baisse de l'HbA1c plus importante qu'avec une monothérapie. C'est ce qui ressort d'une étude menée par Goldstein et coll. en 2007, portant sur 1091 patients présentant un DT2 insuffisamment équilibré par les mesures hygiéno-diététiques et l'exercice physique. Pendant 24 semaines, ces patients ont reçu de la sitagliptine et /ou de la metformine ou un placebo. Les variations d'HbA1c obtenues au bout des 24 semaines d'étude sont récapitulées dans le tableau suivant.

Traitement quotidien	Variation d'HbA1c <i>versus</i> placebo
sitagliptine 100 mg	-0,83%
metformine 1000 mg	-0,99%
metformine 2000 mg	-1,30%
sitagliptine 100 mg + metformine 1000 mg	-1,57%
sitagliptine 100 mg + metformine 2000 mg	-2,07%

Tableau 23, d'après Goldstein et coll., 2007 : Baisse de l'HbA1c obtenue au bout de 24 semaines de traitement par sitagliptine et/ou metformine, en comparaison à un placebo.

La combinaison initiale de sitagliptine et de metformine a donc des effets bénéfiques et additifs sur le contrôle glycémique. Au vu de ces résultats, associer d'emblée la sitagliptine à la metformine semble plus efficace pour réduire l'HbA1c que d'administrer une plus forte dose de metformine seule.

#### 3.9.2.2 Vildagliptine

L'association metformine + vildagliptine semble également efficace pour réduire l'HbA1c lorsqu'une monothérapie par metformine ne suffit pas.

En 2007, Bosi et coll. ont réalisé une étude chez des patients déjà traités par une dose stable de metformine ( $\geq 1500$  mg/jour) mais avec un équilibre glycémique insuffisant (HbA1c comprise entre 7,5 et 11%). Ces patients ont reçu quotidiennement, pendant 24 semaines, 50 mg de vildagliptine (177 patients) ou 100 mg de vildagliptine (185 patients) ou un placebo (182 patients). En comparaison au placebo, l'ajout de vildagliptine a permis une réduction de l'HbA1c de - 0,7% (à la dose de 50 mg/jour) et de - 1,1% (à la dose de 100 mg/jour). Les glycémies à jeun ont baissé sous vildagliptine : - 0,8+/-0,3 mmol/L avec 50 mg/jour et -1,7+/-0,3 mmol/L avec 100 mg/jour.

#### 3.9.2.3 Saxagliptine

La synthèse d'avis de la Commission de la Transparence de la HAS conclut à la non-infériorité en terme d'efficacité de l'association metformine + saxagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine. Au bout de 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c après ajout à la metformine de saxagliptine a été de - 0,83% (IC95% [-1,02 ; -0,63]  $p < 0,0001$ ) par rapport à l'ajout de placebo.

#### 3.9.2.4 Linagliptine

L'avis de la HAS publié en 2012 indique que la linagliptine, en association à la metformine, a permis, au bout de 24 semaines de traitement, une baisse de l'HbA1c de - 0,64% (IC95% [- 0,78 ; - 0,50]  $p < 0,0001$ ), *versus* l'association metformine + placebo.



### 3.9.3 En bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant

#### 3.9.3.1 Sitagliptine

L'association sitagliptine + glimépiride permettrait, au bout de 24 semaines de traitement, une réduction de l'HbA1c de l'ordre de - 0,6% (IC95% [-0,82 ; -0,32] p < 0,001), *versus* placebo + glimépiride. (HAS, synthèse d'avis).

#### 3.9.3.2 Vildagliptine

En association au glimépiride, l'adjonction de vildagliptine (1 x 50 mg/j) a diminué le taux d'HbA1c par rapport à la poursuite du traitement par glimépiride seul : - 0,64% (IC95% [-0,90 ; -0,39] p < 0,001). (HAS, avis de la Commission de la Transparence, Décembre 2008).

#### 3.9.3.3 Saxagliptine

D'après l'avis de la HAS, l'ajout de saxagliptine au glibenclamide permet, après 24 semaines de traitement, une réduction de l'HbA1c de - 0,72% (IC95% [-0,88 ; -0,56] p < 0,0001) par rapport à l'ajout de placebo.

### 3.9.4 En association à l'insuline

Seule la sitagliptine dispose d'une AMM pour une utilisation avec l'insuline.

L'avis de la Commission de la Transparence de la HAS paru en Juillet 2012 présente une étude qui compare l'efficacité de l'association insuline + sitagliptine +/- metformine (305 patients) à l'association insuline + placebo +/- metformine (312 patients). Après 24 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients recevant la sitagliptine que chez ceux recevant le placebo. La différence entre les deux groupes a été de - 0,56% (IC95% [- 0,70 ; - 0,42] p < 0,001).

A noter toutefois que l'effet de la sitagliptine a été maximal jusqu'à la 12ème semaine de traitement. Au delà, les taux d'HbA1c ont augmenté.

L'objectif thérapeutique (HbA1c < 7%) a été atteint par 12,8% des patients du groupe sitagliptine (39/305) et 5,1% des patients du groupe placebo (16/312). Le taux de patients répondeurs est donc faible.

### 3.9.5 En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

#### 3.9.5.1 Sitagliptine

Dans son avis, la HAS indique une réduction de l'HbA1c de l'ordre de - 0,9% (IC95% [-1,10 ; - 0,68] p < 0,001) obtenue avec une trithérapie sitagliptine + glimépiride + metformine, *versus* placebo + glimépiride + metformine.

#### 3.9.5.2 Linagliptine

La trithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant + linagliptine a permis de réduire l'HbA1c de - 0,62% (IC95% [-0,73 ; - 0,50%] p < 0,0001) en comparaison à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + placebo. (HAS, avis de la Commission de la Transparence, Juin 2012).

## **4 Quelle place dans l'arsenal thérapeutique ?**

### **4.1 Études comparatives avec les autres traitements antidiabétiques**

D'après les résultats des différentes études citées précédemment, l'introduction d'un inhibiteur de la DPP-IV chez le diabétique de type 2 semble permettre une réduction de l'HbA1c généralement comprise entre - 0,5 et - 1%, une réduction un peu plus importante (>1%) pouvant s'observer chez les patients présentant un taux initial d'HbA1c élevé.

Ces chiffres sont en accord avec ceux révélés par la méta-analyse menée en 2007 par Amori et coll. sur plusieurs milliers de patients : *versus* placebo, les gliptines ont permis une réduction de l'HbA1c de - 0,74% (IC95% [-0,85% ; -0,62%]), avec la même efficacité en monothérapie qu'en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline.

La baisse de l'HbA1c obtenue par l'introduction d'un inhibiteur de la DPP-IV est qualifiée de « modeste » par la HAS.

Afin de définir la place à accorder aux gliptines dans l'arsenal antidiabétique il est primordial d'étudier leur efficacité et leur sécurité en comparaison avec les autres classes thérapeutiques disponibles pour traiter le diabète de type 2.

La plupart des analyses parues à ce sujet concluent à une absence de plus-value des gliptines sur les antidiabétiques oraux plus anciens (metformine, sulfamides hypoglycémiants) en terme d'efficacité et insistent sur les nombreuses incertitudes qui demeurent quant à leur sécurité.

C'est le cas de la méta-analyse publiée par Richter et coll. en 2008. Elle regroupe 11 études portant sur la sitagliptine et 14 sur la vildagliptine, soit un total de 12864 patients diabétiques de type 2 traités pendant 12 à 52 semaines (24 semaines en moyenne, 6743 patients pour la sitagliptine et 6121 pour la vildagliptine). En terme d'efficacité, en comparaison à un placebo, la sitagliptine et la vildagliptine ont respectivement permis une réduction de l'HbA1c de - 0,7% et - 0,6% en monothérapie. En revanche, les deux gliptines n'ont pas amené un meilleur équilibre glycémique que les autres antidiabétiques oraux (metformine, glipizide ou glitazone). Sur la durée de l'étude, les gliptines ont présenté l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie sévère ni de prise de poids.

Une méta-analyse plus récente, publiée en 2011 par Esposito et coll., arrive à des conclusions similaires. S'appuyant sur les enregistrements de plusieurs bases de données jusqu'en Septembre 2010, elle regroupe 43 essais randomisés contrôlés (ERC) portant sur 4 gliptines (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine et alogliptine) et d'une durée allant de 12 à 52 semaines. Ces études évaluaient une gliptine chez un patient naïf d'un ADO (10 études), sous ADO poursuivi (25 études) ou ADO arrêté pour l'étude (9 études). Chaque bras d'étude comportait au moins 30 sujets, tous diabétiques de type 2. Ont été exclus les sujets chez qui plusieurs ADO avaient été initiés en même temps ou avec des doses différentes des doses maximales courantes. En tout, 19 101 patients diabétiques de type 2 sous ADO ont été inclus dans la méta-analyse d'Esposito et coll. : 10 467 patients traités par une gliptine et 8 634 traités par un ADO comparateur (metformine, glitazone ou glimépiride). Leur âge moyen était compris entre 50 et 58 ans et leur 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 < 7% (valeur usuellement considérée comme objectif glycémique à atteindre pour limiter l'apparition de complications ; à noter tout de même une variabilité interindividuelle dans la valeur cible d'hémoglobine glyquée en fonction des co-morbidités et pathologies associées propres à chaque patient).

Les résultats ont montré une efficacité nette des gliptines par rapport à un placebo, avec une baisse significative de l'HbA1c sous gliptine : 40% des patients atteignent une HbA1c < 7%, sans prise de poids ni risque d'hypoglycémie en monothérapie.

En revanche, les gliptines n'ont pas été plus efficaces que les ADO comparateurs : la proportion de patients atteignant une HbA1c < 7% ne diffère pas.

Le tableau suivant récapitule ces résultats.

Gliptine	Dose quotidienne	versus placebo		versus comparateurs	
		Nombre d'ERC	Odds Ratio OR*	Nombre d'ERC	Odds Ratio OR*
vildagliptine	100 mg	7	3,29 (2,5 à 4,01)	7	0,82 (0,52 à 1,15)
sitagliptine	100 mg	12	3,15 (2,47 à 3,72)	10	0,70 (0,35 à 1,12)
saxagliptine	5 mg	5	2,81 (2,31 à 3,72)	3	0,95 (0,8 à 1,11)
alogliptine	12,5 mg	8	3,8		
	25 mg	8	3,76		

Tableau 24, d'après Esposito et coll., 2011 : Odds Ratio (OR) des pourcentages de patients atteignant une HbA1c < 7%, avec comparaison gliptine versus placebo ou ADO comparateur.

\* OR avec IC à 95% pour le **nombre de patients atteignant une HbA1c < 7%**

ERC = essai randomisé contrôlé ; IC = intervalle de confiance.

Il est intéressant de noter que doubler la dose d'alogliptine n'a pas permis à plus de patients d'atteindre une valeur d'HbA1c < 7%.

Si ces deux méta-analyses comparent l'efficacité des gliptines *versus* placebo et autres ADO en terme d'HbA1c, elles ne publient aucune donnée quant à la mortalité, les complications du diabète, la qualité de vie des patients et les coûts des traitements. De plus, étant menées sur une durée limitée (52 semaines maximum), elles n'apportent pas d'informations sur la persistance ou non de l'efficacité des gliptines sur l'équilibre glycémique à plus long terme. Or, il est indispensable d'obtenir un bénéfice métabolique durable afin de prévenir ou retarder au maximum l'apparition des complications liées à l'hyperglycémie.

Les méta-analyses de Richter et coll. et d'Esposito et coll. ont révélé 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 inhibiteurs de la DPP-IV ont induit une baisse de l'HbA1c plus faible que la metformine en monothérapie (différence moyenne de 0,20% dans l'échantillon, IC95% [0,08 ; 0,32]).

En 2011, Bennett et coll. avaient obtenu un résultat similaire dans leur méta-analyse comparant l'efficacité et la sécurité des différentes classes thérapeutiques antidiabétiques : la plupart des traitements ont diminué le taux d'HbA1c de manière similaire mais la metformine a été plus efficace que les gliptines, avec une différence sur la réduction de l'HbA1c en monothérapie de - 0,37% (IC95% [- 0,54 ; - 0,20], preuve modérée), seule différence significative observée dans l'étude entre les ADO pour le critère HbA1c.

La HAS considère que les gliptines ne peuvent pas être recommandées actuellement en monothérapie car aucune étude de supériorité des gliptines *versus* comparateurs actifs tels que la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants n'est disponible. L'efficacité des gliptines en monothérapie est qualifiée de « modeste ». La Commission de la Transparence de la HAS rappelle dans ses avis que la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants amènent à une baisse de l'HbA1c plus importante (de l'ordre de -1 à -1,5%) et ont un impact positif en

terme de morbi-mortalité. Actuellement, aucune étude sur un éventuel bénéfice ou inconvénient des gliptines sur la morbi-mortalité du diabétique n'est disponible. De plus, la HAS considère que le taux de patients répondeurs (HbA1c <6,5%) à une monothérapie par sitagliptine est faible (33,6% *versus* 39,2% des patients sous metformine). Il existe des alternatives médicamenteuses : en cas de contre-indication à la metformine, sont recommandés principalement les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline en cas d'insuffisance rénale modérée, l'insuline en cas d'insuffisance rénale sévère.

La metformine est présentée dans de nombreux articles comme restant le médicament de premier choix pour traiter le diabète de type 2.

En plus de confirmer la supériorité de la metformine sur les gliptines en terme d'efficacité à réduire le taux d'HbA1c, la méta-analyse publiée par Bennett et coll. en 2011 a mis en avant les nombreux avantages annexes de la metformine :

- elle diminue le LDL-cholestérol par rapport aux gliptines, aux SH et à la pioglitazone
- elle diminue le poids corporel par rapport aux SH et aux thiazolidinediones (- 2,5kg)
- elle cause moins d'hypoglycémies que les SH : une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant expose à un risque d'hypoglycémie 4 fois plus élevé qu'une monothérapie par metformine.

Dans cette étude, le seul désavantage de la metformine a été l'induction de diarrhées, plus fréquentes qu'avec les autres ADO.

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 GLP-1 + metformine (différence dans la réduction de l'HbA1c de 0,49% dans l'échantillon ; IC95%[0,31 ; 0,67])
- équivalente à l'association pioglitazone + metformine (0,09 ; IC95% [-0,07 ; 0,24])
- n'avait pas d'avantage sur l'association sulfamide hypoglycémiant + metformine

Qu'ajouter à la metformine lorsque celle ci ne suffit pas pour obtenir un équilibre glycémique adéquat ?

En 2011, Arechavaleta et coll. ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'ajout de sitagliptine *versus* l'ajout de glimépiride chez des patients insuffisamment équilibrés par une dose stable de metformine ( $\geq 1500$ mg/jr). Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus au bout de 30 semaines.

	<b>Sitagliptine 100 mg/jour</b>	<b>Glimépiride 1 à 6 mg/jour</b>
<b>Réduction de l'HbA1c</b>	- 0,47%	- 0,54%
<b>Pourcentage de patients atteignant une HbA1c &lt; 7%</b>	52%	60%
<b>Réduction de la glycémie à jeun</b>	- 0,8mmol/L	- 1,0mmol/L
<b>Hypoglycémies</b>	7%	22%
<b>Variation de poids</b>	- 0,8kg	+ 1,2kg

Tableau 25, d'après Arechavaleta et coll., 2011 : Comparaison de l'association metformine + sitagliptine à l'association metformine + glimépiride : résultats après 30 semaines de bithérapie.

En terme de réduction de l'HbA1c à 30 semaines, la différence entre les deux groupes est de 0,07% (IC95% [-0,03 ; 0,16]). Cette différence n'est pas significative, témoignant de la non infériorité de la sitagliptine sur le glimépiride en terme d'efficacité. Chez ces diabétiques de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat par monothérapie par metformine l'addition de sitagliptine ou de glimépiride a amené à une amélioration similaire de la glycémie. La sitagliptine a été bien tolérée, entraînant moins d'hypoglycémies, et une baisse du poids, contre une prise de poids avec le glimépiride.

En bithérapie avec la metformine, les inhibiteurs de la DPP-IV pourraient être une alternative intéressante aux sulfamides hypoglycémiant chez les patients pour lesquels les hypoglycémies pourraient avoir des conséquences délétères (patients âgés avec risque de chutes, conducteurs de machines) ou pour lesquels une prise de poids serait préjudiciable à leur équilibre métabolique.

Il faut noter que, pour les indications en bithérapie notifiées dans les AMM, l'association gliptine + sulfamide hypoglycémiant n'est envisageable que si 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.

La principale contre-indication de la metformine est l'insuffisance rénale avec  $Cl_{\text{creat}} < 60$  mL/minute. Sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine peuvent être utilisées chez l'insuffisant rénal, sous réserve d'une adaptation de leur posologie si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. Ces gliptines pourraient être utilisées à doses réduites en association à un sulfamide hypoglycémiant chez les patients présentant une IR modérée ( $Cl_{\text{creat}} \geq 30$  et  $< 50$  mL/min.) (Les SH sont contre-indiqués en cas d' IR sévère avec  $Cl_{\text{creat}} < 30$  mL/min).

La linagliptine, dernier inhibiteur de la DPP-IV autorisé en France, a l'avantage de ne nécessiter aucune adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, et ce quel que soit le stade de sévérité de l'insuffisance rénale. Une bithérapie linagliptine + sulfamide hypoglycémiant pourrait donc s'avérer intéressante chez les patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale modérée. Or, la bithérapie linagliptine + sulfamide hypoglycémiant ne figure pas dans l'AMM de la linagliptine, probablement faute d'études disponibles.

Pour un emploi avec l'insuline, seule la sitagliptine dispose d'une AMM.

Dans un avis de Juillet 2012, la Commission de la Transparence de la HAS considère que l'association sitagliptine + insuline ne peut être recommandée, et la sitagliptine 100mg n'est pas remboursée lorsqu'elle est utilisée en bithérapie avec l'insuline. Seules les bithérapies insuline + metformine ou insuline + sulfamide hypoglycémiant sont validées par la HAS. Le rapport efficacité/effets indésirables de la sitagliptine en association avec l'insuline n'a pas pu être qualifié. Avant toute recommandation, il faudrait disposer d'une étude comparant insuline + sitagliptine *versus* insuline + metformine ou insuline + sulfamide hypoglycémiant.

Une nuance a tout de même été apportée par la HAS en Septembre 2012, dans un nouvel avis, concernant les spécialités JANUVIA® 25 et 50 mg indiquées chez l'insuffisant rénal : le SMR de ces spécialités est modéré en bithérapie avec l'insuline et la Commission de la Transparence de la HAS a émis un avis favorable à leur remboursement en bithérapie avec l'insuline chez l'insuffisant rénal.

Concernant une trithérapie, dans son avis de Juillet 2012, la HAS indique que la sitagliptine 100mg peut être ajoutée à l'association insuline + metformine chez les patients n'atteignant pas ou ne maintenant pas les objectifs glycémiques sous une association insuline



+ metformine. Le SMR de la sitagliptine en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine est important et la Commission de la Transparence de la HAS a émis un avis favorable au remboursement de la sitagliptine dans cette indication. En revanche, les dernières recommandations conjointes HAS/ANSM publiées au premier trimestre 2013, indiquent d'arrêter le traitement par inhibiteur de la DPP-IV si une insulinothérapie doit être instaurée en raison d'un échec des traitements oraux.

Actuellement, la place des inhibiteurs de la DPP-IV en mono- et bithérapie semble limitée. Les gliptines viendraient donc plutôt en troisième ligne, en cas d'échec d'une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant. Mais lorsqu'une trithérapie s'avère nécessaire, plusieurs possibilités s'offrent au prescripteur :

- gliptines = inhibiteurs de la DPP-IV
- agonistes du GLP-1
- inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (acarbose)
- insuline

Comment orienter son choix ?

Une méta-analyse publiée par Gross et coll. en 2011 tente de répondre à cette question... sans parvenir à une conclusion tranchée ! Cette étude regroupe 18 essais d'une durée d'au moins 24 semaines et compare les effets de ces différentes classes thérapeutiques lorsqu'elles sont ajoutées à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant. Les résultats sont récapitulés dans le tableau suivant.

Médicament ou classe	Différence en HbA1c <i>versus</i> placebo (IC à 95%)	Variations de poids en kg <i>versus</i> placebo (IC à 95%)
gliptines	- 0,94 (- 1,58 à - 0,36)	données non disponibles
agonistes du GLP-1	- 1,01 (- 1,38 à - 0,06)	- 1,63 (- 2,71 à - 0,60)
insuline	- 1,08 (- 1,41 à - 0,77)	2,84 (1,76 à 3,90)
thiazolidinediones	- 0,95 (- 1,27 à - 0,65)	4,25 (2,76 à 5,66)
acarbose	- 0,70 (- 1,33 à - 0,08)	- 0,96 (- 2,77 à 0,73)

Tableau 26, d'après Gross et coll., 2011 : Variations d'HbA1c et de poids obtenues avec les différentes classes thérapeutiques ajoutées à une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant, en comparaison à l'ajout d'un placebo.

IC = intervalle de confiance.

Les auteurs concluent à une absence de différence entre les cinq classes en terme d'efficacité à diminuer l'HbA1c *versus* placebo.

*Versus* placebo, insuline et thiazolidinediones ont entraîné une prise de poids tandis que les agonistes du GLP-1 ont permis une réduction du poids.

Concernant les effets secondaires, les données disponibles n'ont pas permis la réalisation d'une méta-analyse sur le risque d'hypoglycémies sévères. Seule conclusion : l'insuline double le risque d'épisodes d'hypoglycémie sévère *versus* les traitements non insuliniques.

Au vu de ces résultats, les auteurs préconisent une individualisation du choix du 3ème traitement en addition à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, en tenant compte des effets indésirables potentiels, les données ne permettant pas de recommander un choix universel.

Concernant les effets secondaires à court terme, les inhibiteurs de la DPP-IV ont présenté un bon profil de tolérance.

Sur le plan métabolique, ils semblent neutres sur le poids (Amori, 2007 ; Richter, 2008). Leur profil sur le poids est même favorable par rapport aux sulfamides hypoglycémisants (Karagiannis, 2012 : différence de poids de - 1,92kg ; IC95% [- 2,34 ; - 1,49]) ou à la pioglitazone (Karagiannis, 2012 : - 2,96kg ; IC95% [- 4,13 ; - 1,78]).

Dans la plupart des études présentées ci-dessus les gliptines n'ont pas induit d'hypoglycémies sévères. En bithérapie avec la metformine, un inhibiteur de la DPP-IV permet de réduire le taux d'HbA1c sans risque additionnel d'hypoglycémie (Bennett, 2011). L'association metformine + gliptine provoque moins d'hypoglycémies que le couple metformine + sulfamide hypoglycémiant (Karagiannis, 2012). Dans l'étude d'Arechavaleta (2011), des épisodes hypoglycémiques sont survenus chez 22% des patients recevant du glimépiride en ajout à la metformine, contre seulement 7% des patients recevant sitagliptine + metformine. Les inhibiteurs de la DPP-IV semblent donc mieux tolérés au niveau métabolique que les sulfamides hypoglycémisants.

Un inconvénient principal de la metformine est sa mauvaise tolérance gastro-intestinale. Les gliptines semblent offrir une meilleure tolérance digestive que le biguanide (Bennett, 2011, mais niveau d'évidence modéré dans cette étude). Dans la méta-analyse de Karagiannis (2012), les gliptines ont induit moins de nausées, vomissements et diarrhées que la metformine et les agonistes du GLP-1.

En revanche, les céphalées sont plus fréquentes avec les inhibiteurs de la DPP-IV qu'avec les autres classes thérapeutiques (Amori, 2007 : RR 1,4 ; IC95% [1,1 ; 1,7], avec un risque plus marqué avec la vildagliptine (Richter, 2008).

Plus alarmant, un risque accru d'infections semble associé à la prise de gliptines. Si la méta-analyse de Karagiannis (2012) conclut à une absence de différence entre gliptines et comparateurs actifs dans la survenue de rhinopharyngites, infections respiratoires et urinaires, l'étude de Richter en 2008 révélait une augmentation significative des infections (tous sites confondus) avec la sitagliptine, non significative avec la vildagliptine. En 2007, Amori et coll. montraient également une majoration du risque d'infections sous inhibiteur de la DPP-IV, avec un RR de 1,2 pour les rhinopharyngites (IC95% [1,0 ; 1,4], avec un risque plus manifeste avec la sitagliptine) et un RR de 1,5 pour les infections urinaires (IC95% [1,0 ; 2,2]).

Ces résultats soulèvent la question des éventuels effets adverses des inhibiteurs de la DPP-IV sur la fonction immunitaire et rappellent la nécessité d'effectuer rapidement des études plus complètes à ce sujet.

De plus, d'autres effets indésirables graves ont été signalés à la pharmacovigilance chez des patients sous gliptines, pancréatite et cancer du pancréas notamment. Une étude parue en 2011 dans la revue *Gastroenterology* et menée par Elashoff et coll. à partir des enregistrements de la FDA entre 2004 et 2009 a révélé un risque de pancréatite et de cancer du pancréas respectivement multiplié par 6 et 2,7 chez les patients sous sitagliptine comparativement aux patients traités par d'autres ADO.

Ces incertitudes sur la sécurité à plus ou moins long terme de l'usage des gliptines en thérapeutique seront l'objet de discussion de la quatrième partie.

Les gliptines semblent bien tolérées à court terme et présenter certains avantages par rapport aux autres classes thérapeutiques antidiabétiques (pas de risque d'hypoglycémie ni de prise de poids = avantages sur les sulfamides hypoglycémisants ; meilleure tolérance digestive que la metformine). Toutefois, il semble difficile de définir leur place dans la stratégie thérapeutique en raison de leur absence de plus-value en terme d'efficacité sur des ADO mieux connus (metformine, sulfamides hypoglycémisants) d'une part, et les incertitudes quant à leur sécurité à plus ou moins long terme d'autre part. Du fait de leur commercialisation récente, il y a pour le moment peu de recul sur les gliptines.



Dans ces conditions, quelle place dans la stratégie thérapeutique a été accordée aux gliptines par les nouvelles recommandations élaborées conjointement par la HAS et l'ANSM ? C'est ce qui sera exposé dans les chapitres suivants.

## **4.2 Recommandations officielles**

### **4.2.1 En France**

#### **4.2.1.1 Contexte d'élaboration des recommandations**

De nouvelles recommandations ont été publiées en Janvier 2013 et sont disponibles sur le site Internet de la HAS : Recommandations de Bonne Pratique, « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ».

Elles sont le fruit d'un travail conjoint entre la HAS et l'ANSM.

Les anciennes recommandations, établies à partir de données datant de 1995 à 2005, avaient été publiées en Novembre 2006. Mais en Mai 2011, suite à une décision du Conseil d'État qui décriait l'implication, dans des conflits d'intérêt, de certains experts ayant participé à leur élaboration, le Président de la HAS avait décidé de leur abrogation.

Suite à cette décision, le nouveau groupe de travail constitué se devait de répondre aux nouvelles règles élaborées par la HAS en matière de gestion des conflits d'intérêt.

De plus, une actualisation des recommandations était devenue nécessaire du fait de plusieurs éléments nouveaux depuis la parution du guide en 2006 :

- l'arrivée sur le marché de nouvelles classes thérapeutiques : inhibiteurs de la DPP-IV et analogues du GLP-1.
- les nouvelles données de pharmacovigilance concernant les thiazolidinediones et leur retrait du marché en 2010 et 2011.
- la publication en 2008 des résultats de morbi-mortalité des essais cliniques d'intensification du contrôle glycémique ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril ANd indapamide Controlled Evaluation*) et VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), ainsi que du suivi 10 ans après la fin de l'étude des patients de l'étude UKPDS.

Sur quels critères a été élaborée la nouvelle stratégie médicamenteuse proposée par la HAS ?

En l'absence de données bibliographiques sur la comparaison directe des différentes stratégies thérapeutiques, les recommandations de Janvier 2013 n'ont pas pu être élaborées selon un critère d'efficacité (qui consiste à privilégier parmi plusieurs stratégies celle(s) dont le rapport différentiel entre les coûts et les résultats de santé est le plus faible).

La stratégie thérapeutique a été élaborée en tenant compte de plusieurs critères documentés par l'analyse de la littérature, discutés et validés par le groupe de travail :

- les données de morbi-mortalité
- l'effet sur le taux d'HbA1c
- la tolérance (action sur le poids et risque de survenue d'hypoglycémies) et la sécurité
- le coût journalier du traitement pharmacologique (qui ne reflète qu'incomplètement le coût de la prise en charge)

La hiérarchisation des traitements est issue de la discussion du groupe de travail, qui a été menée jusqu'à parvenir à l'accord soit à l'unanimité soit d'au moins 80% des membres du groupe pour chaque recommandation, formalisé par un vote.

Pour chaque étape de traitement, la stratégie recommandée correspond à la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse, et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. Elle est efficace selon des évaluations étrangères et il est probable que des résultats similaires seraient obtenus en France.

#### 4.2.1.2 Recommandations générales HAS/ANSM 2013 pour la mise en place d'un traitement pharmacologique du diabète de type 2

Les objectifs glycémiques fixés par les nouvelles recommandations de Janvier 2013 ont été présentés dans la première partie, paragraphe 6.3.

Pour atteindre ces objectifs, la HAS préconise en premier lieu l'instauration de mesures hygiéno-diététiques (MHD), le traitement médicamenteux étant envisagé après échec des MHD, qui devront cependant être poursuivies.

Il est intéressant de noter que, dans le cas général, les nouvelles recommandations préconisent l'instauration d'un traitement pharmacologique si l'HbA1c est supérieure à 7%, tandis que les anciennes recommandations fixaient à 6% la limite d'HbA1c au delà de laquelle l'instauration d'un antidiabétique oral était nécessaire.

Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé :

- de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas...).
- de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.

Le rythme des consultations doit être fixé en fonction des caractéristiques du patient. Une consultation tous les 3 mois est généralement suffisante.

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

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

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

La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois, plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires), et en portant une attention particulière à l'observance.

Un traitement ne doit pas être maintenu chez un patient non répondeur ; il sera remplacé par un médicament d'une autre classe thérapeutique recommandée. Le patient n'est pas répondeur à un traitement quand au bout de 6 mois à la dose maximale bien tolérée, et

sous réserve d'une bonne observance, l'objectif n'est pas atteint 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 inconvénients des traitements proposés et de tenir compte de leur acceptabilité. Lors de l'introduction d'un médicament susceptible d'induire des hypoglycémies, il est important d'apprendre au patient à prévenir, identifier et prendre en charge une hypoglycémie.

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

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

#### 4.2.1.3 Hiérarchie thérapeutique recommandée par la HAS et l'ANSM en 2013

##### 4.2.1.3.1 Monothérapie

En monothérapie, la HAS recommande de prescrire la metformine en première intention. *(à noter que c'est la seule recommandation HAS/ANSM 2013 qui n'est pas fondée sur un accord d'experts, mais sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve).*

Si le patient présente une contre-indication ou une intolérance à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant, en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

Chez les patients dont l'objectif est un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5%, une monothérapie par inhibiteur des alpha-glucosidases peut être envisagée en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine.

Pour le cas général, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, les alternatives recommandées sont une des suivantes :

- le répaglinide, à privilégier si la prise alimentaire est irrégulière (en raison de sa demi-vie courte, il s'administre à chaque repas).
- les inhibiteurs des alpha-glucosidases, à privilégier si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.

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. Cependant, d'après la HAS, il n'y a pas suffisamment de recul sur les effets à long terme des inhibiteurs de la DPP-IV. Par ailleurs, ces molécules ne sont pas remboursées en monothérapie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-IV ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, après avis d'un diabétologue ; le patient doit être informé de l'absence de remboursement.

En monothérapie orale, les gliptines occupent donc une très faible place dans la stratégie thérapeutique, constituant une alternative de dernier recours.

#### 4.2.1.3.2 Bithérapie

La hiérarchie des traitements est proche de celle préconisée en monothérapie. En effet, la HAS recommande de privilégier la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant, en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, il est recommandé d'ajouter à la metformine un des médicaments suivants :

- le répaglinide, en cas de prise alimentaire irrégulière
- un inhibiteur des alpha-glucosidases, si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante
- un inhibiteur de la DPP-IV, si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes

Dans les études, d'après la HAS, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8% pour les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les inhibiteurs de la DPP-IV, 1% pour le répaglinide. En conséquent, si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c et que le patient présente une contre-indication ou une intolérance aux sulfamides hypoglycémiant, la HAS recommande d'adjoindre à la metformine un des autres traitements suivants :

- l'insuline
- un analogue du GLP-1 si  $IMC \geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

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

- si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c : sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alpha-glucosidases ou sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur de la DPP-IV
- si l'écart à l'objectif est  $> 1\%$  d'HbA1c : sulfamide hypoglycémiant + insuline ou sulfamide hypoglycémiant + analogue du GLP-1

Enfin, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteur des alphagluco-sidases ou inhibiteur de la DPP-IV (metformine et sulfamides hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

Les gliptines n'occupent donc pas non plus le devant de la scène en bithérapie. Elles constituent une thérapeutique de troisième rang, derrière la metformine et les sulfamides hypoglycémiant qui sont à privilégier. De plus, du fait de leur efficacité modérée, les gliptines ne semblent pas, d'après ces dernières recommandations, avoir leur place en bithérapie lorsque l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c.

#### 4.2.1.3.3 Trithérapie

De même qu'en bithérapie, la HAS ne recommande l'utilisation des gliptines en trithérapie que si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c. Dans ce cas, lorsque la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant est insuffisante, deux schémas thérapeutiques sont recommandés :

- une trithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alpha glucosidases
- une trithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur de la DPP-IV

Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c, l'introduction d'un inhibiteur de la DPP-IV n'est pas recommandée. Dans ce cas, la HAS préconise d'ajouter à la bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant, de l'insuline, ou un analogue du GLP-1. Les analogues du GLP-1 sont à privilégier si l'IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

Une quadrithérapie n'est en général pas justifiée.

Si une insulinothérapie est instaurée, la HAS recommande d'arrêter le traitement par inhibiteur de la DPP-IV ou par inhibiteur des alpha glucosidases.

La metformine, les sulfamides hypoglycémiant et le répaglinide seront poursuivis avec l'insuline, avec, si besoin, une adaptation posologique du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide.

L'association insuline + analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé.

En trithérapie, les dernières recommandations HAS/ANSM 2013 accordent donc une place aux gliptines uniquement en association avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiant, chez les patients présentant un écart à l'objectif inférieur à 1% d'HbA1c. L'usage des gliptines avec d'autres antidiabétiques oraux ou l'insuline n'est pas recommandé.

La stratégie thérapeutique préconisée par la HAS est résumée par l'algorithme suivant.

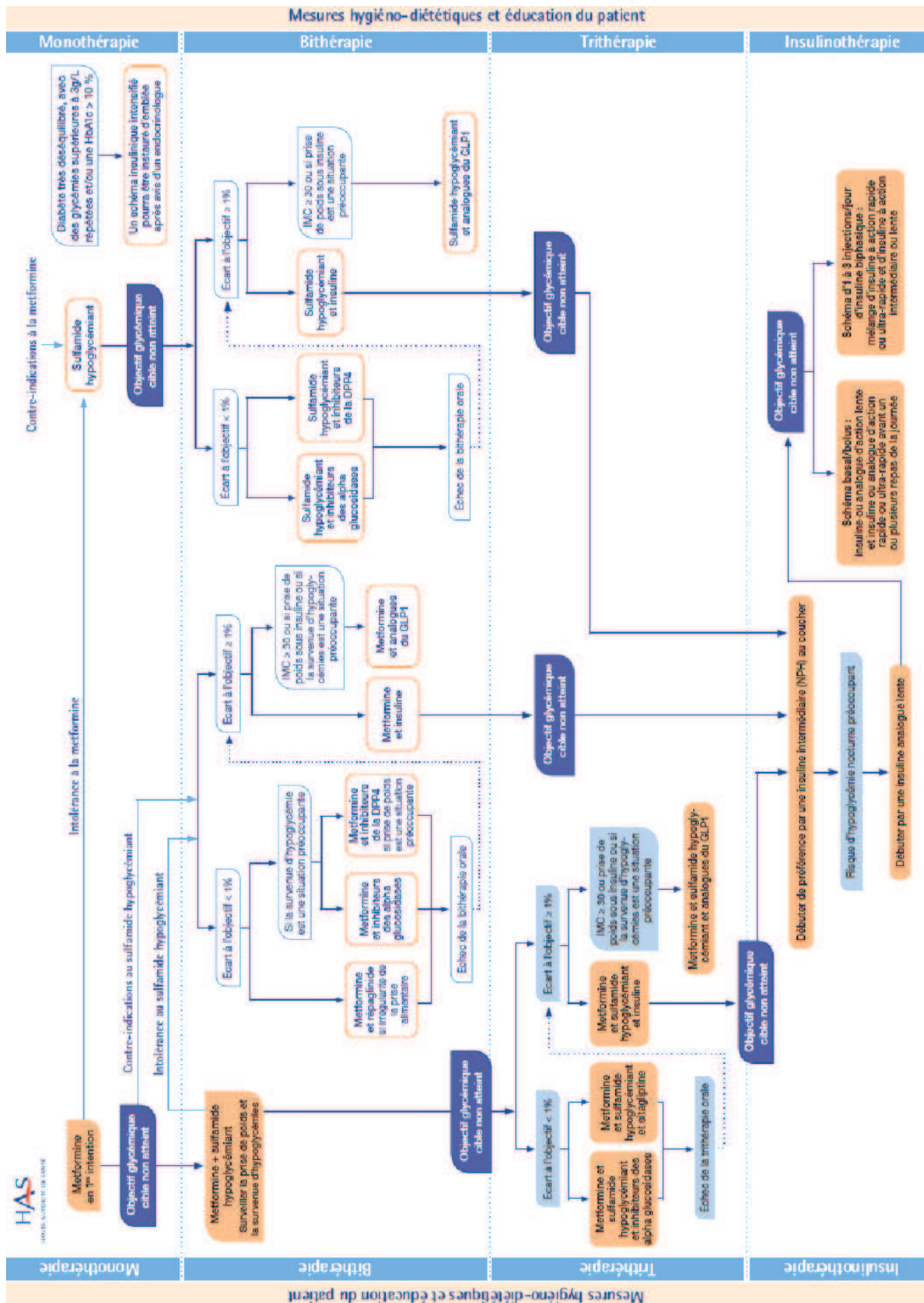


Figure 10, d'après la HAS, 2013 : Algorithme recommandé par la HAS et l'ANSM pour le traitement du diabète de type 2.



#### 4.2.1.4 Conclusion sur la place accordée aux gliptines dans la thérapeutique par la HAS et l'ANSM en 2013

Les inhibiteurs de la DPP-IV n'occupent pas le premier plan dans la nouvelle stratégie thérapeutique recommandée par la HAS et l'ANSM.

En monothérapie, la HAS ne recommande leur prescription qu'en dernier recours, lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, et après avis d'un diabétologue. De plus, seules la sitagliptine, la linagliptine et plus récemment la vildagliptine disposent d'une AMM pour un usage en monothérapie et elles ne sont pas remboursées dans cette indication. (sauf cas particulier du JANUVIA® 25 et 50 mg indiqué chez l'insuffisant rénal et pour lequel la HAS a émis un avis favorable à son remboursement).

Il en est de même pour la prescription d'une bithérapie gliptine + insuline : elle n'est pas recommandée par la HAS. Seule la sitagliptine dispose d'une AMM pour une association avec l'insuline et elle n'est pas remboursée dans le cadre d'une bithérapie avec l'insuline.

La HAS accorde aux gliptines une place un peu plus importante en bi- et en trithérapie orales, mais qui reste cependant limitée.

En bithérapie, les gliptines auront leur place uniquement si un des deux « traitements phares » (metformine et sulfamides hypoglycémiant) est contre-indiqué ou mal toléré et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c :

- bithérapie metformine + gliptine, en cas de contre-indication ou intolérance aux sulfamides hypoglycémiant
- bithérapie sulfamide hypoglycémiant + gliptine, en cas de contre-indication ou intolérance à la metformine.

Cependant, dans ces situations, les gliptines ne constituent pas la seule option thérapeutique possible et sont en concurrence avec d'autres traitements : les inhibiteurs des alpha-glucosidases, mais aussi le répaglinide dans le cas d'une association avec la metformine.

Les gliptines seront particulièrement intéressantes chez les patients pour lesquels la survenue d'hypoglycémies est préoccupante.

Enfin, l'introduction d'une gliptine pour une trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant est recommandée uniquement chez les patients présentant un écart à l'objectif inférieur à 1% d'HbA1c, et là encore les gliptines seront en concurrence avec les inhibiteurs des alpha-glucosidases.

La place accordée aux gliptines dans la stratégie thérapeutique par les nouvelles recommandations HAS/ANSM semble donc assez étroite.

Qu'en est-il dans les autres pays ?



## 4.2.2 A l'étranger

### 4.2.2.1 En Belgique

En Belgique, les Recommandations de Bonne Pratique « Diabète sucré de type 2 » élaborées par Johan Wens et coll. et publiées par la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) en 2007 ne mentionnent pas les gliptines en raison de leur date de parution.

### 4.2.2.2 Au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, les gliptines ne sont pas utilisées en première intention. La metformine et les sulfamides hypoglycémisants, plus anciens et mieux connus, sont privilégiés.

Le NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) a publié en 2009 un guide définissant la place des nouveaux antidiabétiques dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Il recommande l'utilisation :

- de sitagliptine ou vildagliptine en ajout à la metformine si celle-ci est insuffisamment efficace seule ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) et uniquement en cas de contre-indication ou intolérance aux sulfonylurées ou de risque élevé d'hypoglycémie ou de ses conséquences (exemple : personne âgée, conducteur de machine...)
- de sitagliptine ou vildagliptine en ajout à une sulfonylurée en cas de contrôle glycémique insuffisant par monothérapie ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) et de contre-indication ou intolérance à la metformine
- de sitagliptine en trithérapie avec la metformine (en 1ère ligne) et une sulfonylurée (en 2ème ligne) en cas de contrôle glycémique insuffisant par bithérapie ( $HbA1c \geq 7,5\%$ ) et d'impossibilité d'instaurer une insulinothérapie
- La poursuite au long court du traitement par inhibiteur de la DPP-IV ne doit être envisagée qu'en cas de réponse métabolique bénéfique, à savoir une baisse du pourcentage d'hémoglobine glyquée d'au moins 0,5% en 6 mois.

Comme en France, les inhibiteurs de la DPP-IV ne sont pas recommandés en monothérapie et la priorité est donnée à la metformine et aux sulfamides hypoglycémisants.

Si une trithérapie s'avère nécessaire, l'insuline, malgré les contraintes liées à sa voie d'administration, est privilégiée par rapport aux gliptines.

Les recommandations britanniques n'offrent donc pas une place plus large aux gliptines que celle qui leur est accordée en France.

### 4.2.2.3 Aux États-Unis

Des recommandations ont été publiées en Février 2012 par Qaseem et coll., membres de l'*American college of Physicians* (ACP).

Elles ont été établies à partir d'études anglophones évaluant efficacité et sécurité des différentes classes d'antidiabétiques et parues entre 1966 et 2010. L'ACP s'est particulièrement appuyé sur la méta-analyse de Bennett et coll. parue en 2011 (précédemment présentée dans le chapitre 4.1).

Le guide de l'ACP met en avant trois recommandations :

- instaurer un premier ADO chez le DT2 quand les modifications du mode de vie, incluant régime, exercice physique et perte de poids n'ont pas été suffisantes pour améliorer l'équilibre glycémique. Il n'existe pas de règle clairement définie quant au moment adéquat pour instaurer un traitement médicamenteux. Le but est l'obtention

d'une HbA1c < 7% pour la majorité des patients mais pas pour tous : l'objectif doit tenir compte du risque de complications liées au diabète, des co-morbidités, de l'espérance de vie et des préférences du patient.

- en première intention, prescrire une monothérapie par la metformine
- ajouter un second médicament à la metformine lorsque celle-ci est insuffisante

Les auteurs précisent les avantages de la metformine qui justifient son emploi privilégié :

- elle est plus efficace que les autres ADO pour diminuer la glycémie
- elle aide à la perte de poids et à la baisse du LDL-cholestérol et des triglycérides
- elle diminue légèrement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes
- elle est peu associée à des épisodes d'hypoglycémie
- elle est moins coûteuse que la majorité des autres agents antidiabétiques

Aux États-Unis la metformine est donc le traitement de premier choix, sauf en cas de contre-indication :

- altération de la fonction rénale
- instabilité hémodynamique, baisse de la perfusion des tissus
- atteinte hépatique
- alcoolisme
- arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque
- toute condition favorisant l'acidose lactique

Mais les auteurs ne précisent pas vers quel antidiabétique se tourner en priorité en cas de contre-indication à la metformine. De même, aucune indication n'est mentionnée quant au choix de l'ADO à associer à la metformine quand une bithérapie est nécessaire.

Les auteurs soulignent l'absence de preuve d'une éventuelle supériorité d'une combinaison thérapeutique sur une autre, à l'exception de plusieurs études montrant que les associations incluant la metformine sont généralement plus efficaces que toutes les autres monothérapies ou plurithérapies.

Les sulfamides hypoglycémiantes, génériques, constituent la thérapie de seconde ligne la moins onéreuse ; cependant, les effets secondaires sont souvent plus fréquents avec les associations incluant un sulfamide hypoglycémiant.

Enfin, aucune précision n'est donnée sur la place des gliptines par rapport aux autres ADO autre que la metformine.

#### 4.2.2.4 Au Canada

Des lignes directrices de pratique clinique pour la prévention et le traitement du diabète ont été publiées en 2008 par l'Association Canadienne du Diabète.

Le comité d'experts canadiens recommande la stratégie thérapeutique récapitulée par le tableau ci-joint.

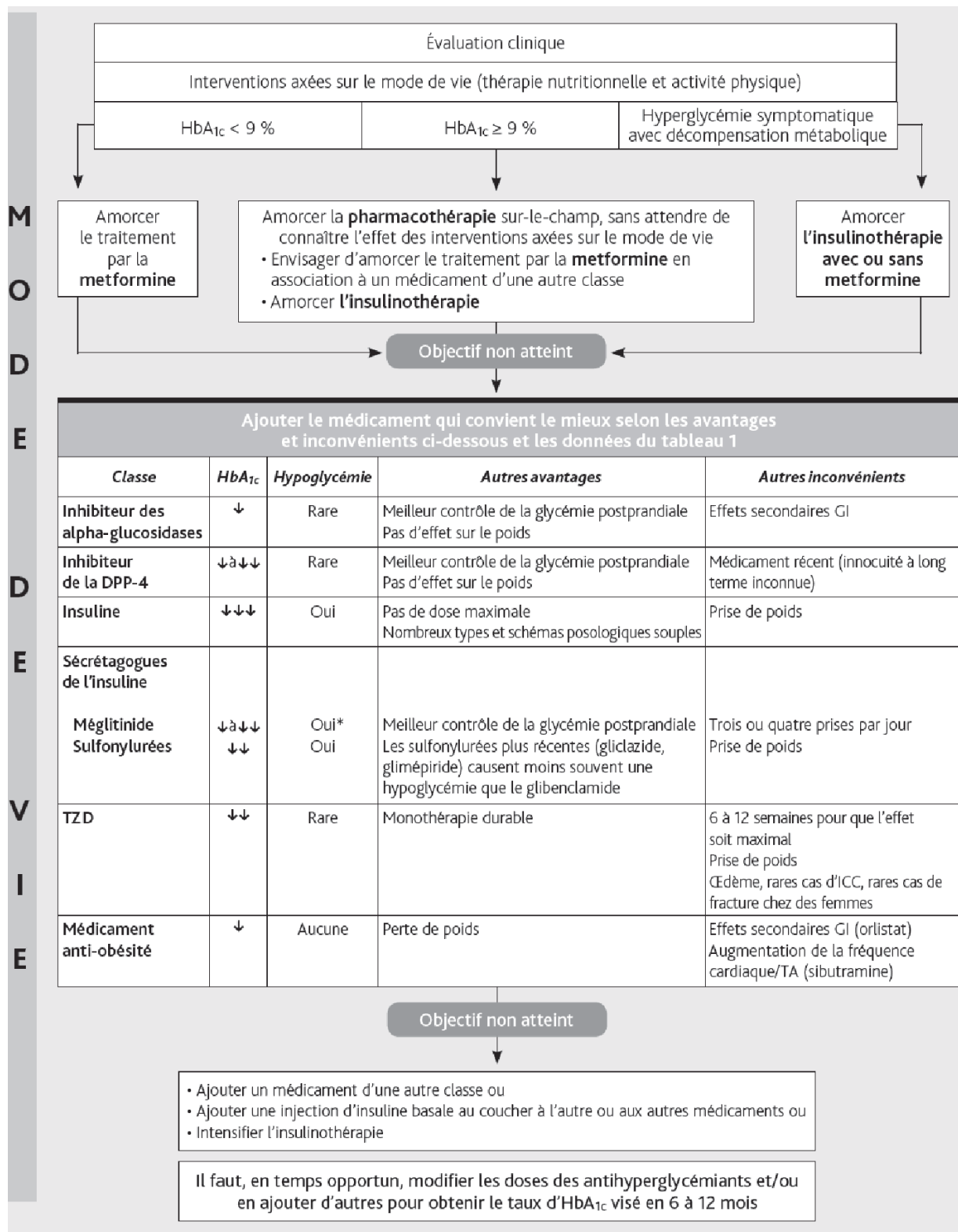


Tableau 27, d'après l'association canadienne du diabète, 2008 : Stratégie thérapeutique recommandée au Canada pour le contrôle glycémique du DT2.

GI = gastro-intestinaux ; TZD = thiazolidinediones ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; TA = tension artérielle.

↓ réduction < 1,0% ; ↓↓ réduction de 1,0 à 2,0% ; ↓↓↓ réduction > 2,0%

Là encore, la metformine occupe le haut de l'arbre décisionnel, c'est le médicament de première intention, en cas d'échec des interventions hygiéno-diététiques. A noter tout de même que les experts recommandent l'instauration immédiate, sans attendre les effets de

changement de mode de vie, d'une pharmacothérapie par metformine, voire d'une bithérapie avec un autre ADO ou l'insuline en cas d'hyperglycémie marquée ( $HbA1c \geq 9\%$ ).

Ils précisent qu'une monothérapie réduit en général de 0,5 à 1,5% le taux d'HbA1c selon le médicament utilisé et le taux initial d'HbA1c. Administrée d'emblée à des doses sous maximales, une association d'antihyperglycémiantes contrôle mieux et plus rapidement la glycémie et produit moins d'effets secondaires qu'une dose maximale d'un seul médicament. De plus, il peut dans de nombreux cas être difficile d'obtenir la glycémie visée quand l'ajout d'un autre médicament est fait sur le tard. En règle générale, plus le taux d'HbA1c initial est élevé, plus la réduction produite par chaque médicament est grande.

Plus le taux d'HbA1c est proche des valeurs normales ( $< 7,3\%$ ), plus la glycémie post-prandiale joue un rôle important dans la réduction du taux d'HbA1c. D'où l'importance de déterminer si le médicament ajouté à la metformine cible les glycémies post-prandiales dans son effet antihyperglycémiant. C'est le cas des inhibiteurs de la DPP-IV qui permettent un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale. Mais là encore les recommandations ne dressent pas de hiérarchie dans le choix de l'antidiabétique à ajouter à la metformine quand une bithérapie est requise. Les experts signalent juste qu'il ne faut pas associer des classes de médicaments dont les mécanismes d'action sont semblables (sulfonylurées et glinides par exemple). Le schéma de pharmacothérapie doit être individualisé, le choix se faisant au cas par cas, en tenant compte pour chaque patient du degré d'hyperglycémie, des contre-indications, des complications, des co-morbidités, des effets secondaires, du risque d'hypoglycémie et des propriétés antihyperglycémiantes. Ainsi, si le terrain du patient le justifie, un inhibiteur de la DPP-IV peut être préféré à un sulfamide hypoglycémiant en complément de la metformine.

Les auteurs rappellent les principaux avantages des inhibiteurs de la DPP-IV, à savoir un faible risque d'hypoglycémie, un bon contrôle de la glycémie post-prandiale et une absence d'effet sur le poids. Mais ils soulignent également leur inconvénient majeur : l'absence de données quant à leur innocuité à long terme.

Une constante se détache donc des différentes recommandations : les inhibiteurs de la DPP-IV ne semblent pas prêts de détrôner la metformine qui occupe unanimement le haut de la pyramide des traitements antidiabétiques. Lorsqu'une plurithérapie s'avère nécessaire, les gliptines ne constituent qu'une possibilité thérapeutique parmi d'autres, attractive par sa bonne tolérance à court terme et sa facilité d'utilisation. Cependant, le niveau modéré d'efficacité des gliptines, et surtout, les nombreuses incertitudes sur leur sécurité à plus ou moins long terme constituent deux freins majeurs à une généralisation de leur prescription.

**QUATRIEME PARTIE :**

**DISCUSSION SUR LA SECURITE**

**A PLUS OU MOINS LONG TERME**

**DES GLIPTINES**

## **1 Système cardiovasculaire**

### **1.1 Accidents cardiaques et cérébraux, mortalité cardiovasculaire**

La réduction du risque vasculaire est un enjeu majeur dans la prise en charge des personnes diabétiques de type 2.

En effet, d'après l'étude ENTRED 2007-2010, le risque vasculaire chez ces patients reste élevé, bien qu'en diminution depuis 2001 : par rapport aux recommandations de la HAS, sur 8 926 adultes diabétiques domiciliés en France métropolitaine, 59% ont un risque très élevé, 26% un risque élevé, 14% un risque modéré, et seulement 1% un risque vasculaire faible.

D'après cette même étude, 49% des personnes diabétiques de type 2 ont une pression artérielle (PA) qui dépasse le seuil recommandé de 130/80 mmHg. Chez 38% des patients la PA atteint ou dépasse 140/90 mmHg.

En 2010, Halter et coll. rappellent que les pathologies cardiovasculaires constituent la première cause de morbi-mortalité dans la population des patients atteints de DT2.

Compte tenu de ces données, les traitements utilisés chez le diabétique de type 2 doivent faire preuve d'une sécurité exemplaire au niveau cardiovasculaire. Un apport, par les traitements antidiabétiques, de propriétés bénéfiques sur ce plan serait même le bienvenu. Qu'en est-il des gliptines ?

#### **1.1.1 Revue des différents gliptines**

##### **1.1.1.1 Saxagliptine**

Frederich et coll. ont publié en 2010 une étude sur la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients sous saxagliptine. Pour cela, ils ont utilisé les données provenant de 8 études de phase II ou III, soit un total de 4607 patients : 3356 traités par la saxagliptine et 1251 par un comparateur (656 par un placebo, 328 par la metformine et 267 par le glyburide). Les effets cardiovasculaires recherchés ont été les ischémies cardiaques, les attaques, les infarctus du myocarde (IDM), les processus de revascularisation et la mort.

Les résultats montrent une absence d'augmentation de risque de ces évènements cardiovasculaires chez les patients sous saxagliptine : risque relatif (RR) 0,44 [0,24-0,82] , Intervalle de Confiance 95%, avec la saxagliptine *versus* comparateur.

La saxagliptine aurait donc même un effet protecteur vis à vis des évènements cardiovasculaires. Cette hypothèse serait à explorer dans de plus larges études.

*Il faut signaler que R. Frederich est employé par Bristol-Myers Squibb, laboratoire commercialisant l'ONGLYZA® (DCI saxagliptine).*

##### **1.1.1.2 Sitagliptine**

En 2010, Williams-Herman et coll. ont publié une analyse sur la sécurité et la tolérance de la sitagliptine, notamment au niveau cardiovasculaire. Cette analyse regroupait les résultats provenant de 19 études cliniques menées en double aveugle pendant 12 semaines à 2 ans (selon l'étude), soit un total de 10 246 patients diabétiques de type 2. Sur les 10 246 patients, 5429 avaient reçu de la sitagliptine à la dose de 100mg/jour (« groupe sitagliptine ») et 4817 patients avaient reçu un comparateur, placebo ou autre antidiabétique (« groupe non exposé »).

L'analyse a montré une absence de différence significative entre les deux groupes dans la survenue d'effets secondaires cardiovasculaires. Le traitement par sitagliptine n'a pas

augmenté le risque cardiovasculaire.

*D. William-Herman est employée par Merck Sharp & Dohme, laboratoire commercialisant le JANUVIA® (DCI sitagliptine).*

### 1.1.1.3 Vildagliptine

Une large méta-analyse menée par Schweizer et coll. en 2010 arrive à des résultats comparables à ceux obtenus avec les deux gliptines précédentes. Cette méta-analyse regroupe les données venant de 25 études de phase III, en monothérapie ou en association, pendant 12 semaines à 2 ans. En tout, y ont été inclus : 1393 patients sous vildagliptine à 50 mg / jour, 6116 patients sous vildagliptine à 50 mg 2 fois / jour et 6061 patients sous comparateur (placebo ou actif). Les événements cardiovasculaires recherchés ont été les syndromes coronariens, les IDM, les attaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La vildagliptine n'a pas été associée à un risque accru de ces événements cardiovasculaires, avec un RR < 1 :

- vildagliptine 50 mg / jour *versus* comparateur : RR 0,88 avec IC95% [0,37-2,11]
- vildagliptine 50 mg 2 fois / jour *versus* comparateur : RR 0,84 avec IC95% [0,62-1,14]
- chez les patients âgés (> 65 ans), vildagliptine 50 mg 2 fois / jour *versus* comparateur : RR 1,04 avec IC95% [0,62-1,73]
- chez les patients à haut risque cardiovasculaire (antécédent d'ischémie cardiaque ou cérébrale ou d'accidents thrombo-emboliques, insuffisance cardiaque), vildagliptine *versus* comparateur : RR 0,78 avec IC95% [0,51-1,19]

D'après cette large méta-analyse la vildagliptine n'augmenterait pas le risque cardiovasculaire, y compris chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

*A. Schweizer est employée par Novartis, laboratoire commercialisant le GALVUS® (DCI vildagliptine).*

## 1.1.2 Un effet cardioprotecteur ?

L'étude de Frederich et coll. laisse entendre que la saxagliptine aurait un effet protecteur au niveau cardiovasculaire. Quel(s) mécanisme(s) pourrai(en)t expliquer cet effet bénéfique ?

### 1.1.2.1 Par un effet sur la glycémie

En améliorant le contrôle glycémique les gliptines pourraient diminuer la survenue de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2.

Mais des études sur différents traitements antidiabétiques ont montré des résultats variables sur le bénéfice cardiovasculaire obtenu au bout de 3 à 5 ans d'équilibre glycémique.

C'est le cas de l'étude publiée en 2009 par Kelly et coll.. Menée sur 27 802 patients cette étude a montré qu'un contrôle glycémique intensif, en comparaison à un contrôle conventionnel, diminue le risque d'événements cardiovasculaires (IDM non fatal, par exemple) mais ne diminue pas la mortalité cardiovasculaire. En outre, une stratégie thérapeutique trop ambitieuse expose à un risque d'hypoglycémies sévères.

De plus, l'effet protecteur d'un bon équilibre glycémique apparaîtrait principalement chez les patients traités précocement à la déclaration du diabète et dont la glycémie a été correctement équilibrée pendant de nombreuses années : une réduction de la mortalité cardiovasculaire ne pourrait s'obtenir avant 10-20 ans de thérapie visant à équilibrer la



glycémie, contrairement aux interventions sur la pression artérielle et la lipémie dont les bénéfices se manifestent beaucoup plus rapidement (Scherthaner, 2010).

#### 1.1.2.2 Par les conséquences sur SDF-1 $\alpha$ d'une inhibition de la DPP-IV

Un autre mécanisme, directement lié à l'inhibition de la DPP-IV, pourrait expliquer la réduction à court terme (1 à 3 ans) des événements cardiovasculaires avec la saxagliptine. Ce mécanisme a été étudié en 2009 par Zaruba et coll. :

Le facteur SDF-1 $\alpha$  (SDF = *Stromal Cell-Derived Factor* : facteur dérivé des cellules stromales, également nommé CXCL12) fait partie des nombreux substrats de la DPP-IV.

SDF-1 $\alpha$  est une chémokine de 7,97kDa. Son expression est augmentée dans les tissus ischémiés. Après un IDM, SDF-1 $\alpha$  est surexprimé pendant 24 à 72 heures. SDF-1 $\alpha$  est sécrété par les cellules endothéliales des tissus ischémiés et c'est la principale chémokine attirant les cellules souches au cœur lors d'un IDM. SDF-1 $\alpha$  a un effet chémoattractant sur les progéniteurs cellulaires CD34+ humains (CD34+ : antigène peu spécifique exprimé par tous les progéniteurs hématopoïétiques). Sous sa forme active (1-68)SDF-1 $\alpha$  se lie au récepteur CXCR-4 présent à la surface des cellules souches. SDF-1 $\alpha$  attire vers les tissus ischémiés, notamment vers le cœur lors d'un IDM, les progéniteurs circulants CD34+CXCR4+ proangiogénétiques. Le *homing* de ces progéniteurs vers le tissu ischémié va permettre une néovascularisation de ce dernier.

SDF-1 $\alpha$  est inactivé par clivage au niveau de sa Proline en position 2 par la DPP-IV.

Il est donc logique de s'attendre à une augmentation de l'activité du SDF-1 $\alpha$  lorsque la DPP-IV est inhibée.

La mort par IDM pourrait être prévenue par des thérapies par cellules souches. Une première piste thérapeutique étudiée a été l'injection intramyocardique de SDF-1 $\alpha$  modifié résistant à la DPP-IV. Cette technique permettait de recruter plus de progéniteurs cellulaires vers le cœur et d'améliorer la fonction myocardique. Mais elle présentait deux inconvénients majeurs : le caractère invasif de l'injection et l'absence de sécurité du SDF-1 $\alpha$  modifié.

En 2009, Zaruba et coll. ont proposé un autre concept thérapeutique applicable aux accidents ischémiés, combinant inhibition de la DPP-IV et mobilisation des cellules souches médiée par G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) après un IDM. Les recherches ont été effectuées sur des souris. L'inhibition de la DPP-IV était soit génétique, par utilisation de souris KO (*Knock Out*) en DPP-IV, soit pharmacologique, par utilisation d'un petit inhibiteur de la DPP-IV, le Diprotin A (Ile-Pro-Ile) chez des souris WT (*Wild Type*).

L'inhibition génétique ou pharmacologique de DPP-IV, en combinaison avec le G-CSF, a permis :

- une préservation du SDF-1 $\alpha$  intact et actif au niveau du cœur
- une augmentation du recrutement des cellules souches circulant CXCR4+ vers le myocarde ischémié
- une augmentation de l'angiogenèse autour de la zone cardiaque atteinte par l'infarctus
- une baisse du remodelage du cœur
- une amélioration de la fonction cardiaque et de la survie après IDM

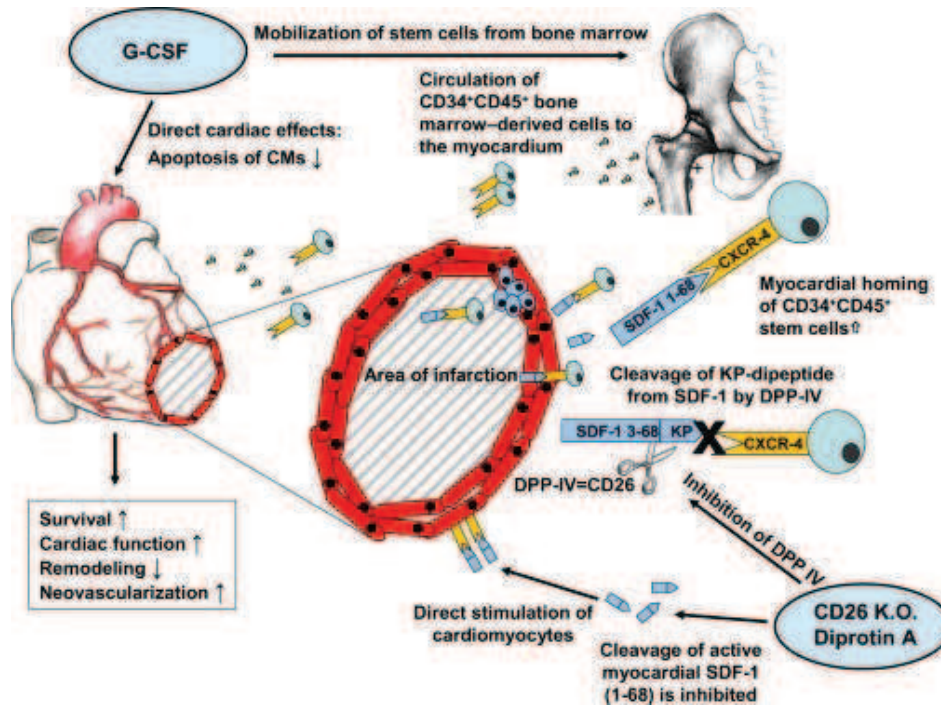


Figure 11, d'après Zaruba et coll., 2009 : Concept thérapeutique d'inhibition de DPP-IV combinée à G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) après IDM.

Le G-CSF exerce des effets anti-apoptose directs sur le myocarde ischémié et mobilise des cellules souches de la moelle osseuse. Ces cellules souches circulent jusqu'au cœur atteint, où elles sont attirées par l'interaction entre le SDF-1 $\alpha_{(1-68)}$  cardiaque intact et le récepteur de homing CXCR-4. L'inhibition génétique ou pharmacologique (par Diprotin A) de la DPP-IV empêche la dégradation du SDF-1 $\alpha_{(1-68)}$  par cette dernière. Ainsi, une augmentation de SDF-1 $\alpha_{(1-68)}$  améliore le homing des cellules souches mobilisées et stimule directement les cardiomyocytes pré-apoptotiques. Au total, le G-CSF et l'inhibition de DPP-IV diminuent le remodelage cardiaque après un IDM, améliorent la fonction cardiaque, au final augmentent la survie en diminuant le développement de cardiomyopathie ischémique.

Zaruba et coll. ont amené des preuves expérimentales des effets bénéfiques sur la récupération cardiaque d'une inhibition de la DPP-IV en post-IDM. Leur étude laisse entrevoir une nouvelle perspective thérapeutique envisageable pour les inhibiteurs de la DPP-IV.

### 1.1.2.3 Par les effets cardiovasculaires du GLP-1

En inhibant la DPP-IV, les gliptines permettent d'augmenter, après une charge orale de glucose, les concentrations des hormones incrétines actives, GIP et GLP-1.

En plus de ses effets sur le métabolisme glucidique, le GLP-1 présente de nombreux effets annexes, dont certains très prometteurs au niveau du système cardiovasculaire.

#### 1.1.2.3.1 Bénéfices cardiovasculaires du GLP-1 et de ses analogues

Halter et coll. ont étudié en 2010 les effets cardiovasculaires des deux agonistes du récepteur au GLP-1 utilisés chez l'Homme en thérapeutique, l'exénatide et le liraglutide. En se basant sur plusieurs études expérimentales chez l'animal ou cliniques chez l'Homme ils ont listé les bénéfices cardiovasculaires observés avec le GLP-1 et ses analogues :

- une réduction de la pression artérielle systolique (PAS), d'autant plus marquée que la PAS initiale est élevée

- une réduction des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, acides gras libres et triglycérides)
- une amélioration de la fonction endothéliale
- un effet protecteur en cas d'ischémie myocardique
- une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiopathie sous-jacente
- une diminution de certains marqueurs de risque cardiovasculaire : le BNP (*Brain natriuretic peptide*) et la hsCRP (*high sensitivity C-Reactive Protein*)

#### 1.1.2.3.2 Mécanisme d'action du GLP-1 au niveau vasculaire

Le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) est présent, en plus de sa localisation pancréatique et intestinale, au niveau du cœur, du cerveau et des reins.

Chez le rat, le GLP-1 exerce un effet vasodilatateur artériel dose dépendant, persistant après l'administration d'un inhibiteur de la NO synthase, mais inhibé par l'administration d'un antagoniste du GLP-1R. Ceci suggère un effet vasodilatateur direct du GLP-1 *via* l'activation de son récepteur spécifique au niveau vasculaire.

Chez le rat et l'Homme, le GLP-1 provoque un effet diurétique et natriurétique ; d'où un bénéfice chez les patients DT2 qui présenteraient une rétention hydrosodée.

Enfin, la présence du GLP-1R au niveau de structures du système nerveux central suggère également un mécanisme d'action central du GLP-1, permettant *via* le système nerveux végétatif, une modulation des fonctions cardiovasculaires (tonus vasculaire) et donc de la pression artérielle systolique.

Les effets cardiovasculaires bénéfiques du GLP-1 résultent d'une action directe du GLP-1<sub>7-36</sub> natif sur le récepteur au GLP-1 (GLP-1R), mais également d'une action indirecte de son métabolite issu de son clivage par la DPP-IV, le GLP-1<sub>9-36</sub>, qui agit pour sa part indépendamment du GLP-1R. En effet, si les composés issus du clivage du GLP-1 natif sont inactifs sur le plan métabolique, ils garderaient un effet sur la protection vasculaire. (Halter, 2010)

#### 1.1.2.3.3 Inhibiteur de la DPP-IV et potentialisation des effets cardiovasculaires du GLP-1 physiologique

Dans ces conditions, l'usage isolé, en thérapeutique, d'un inhibiteur de la DPP-IV apporte-t-il, par son action sur le GLP-1 physiologique, les mêmes bénéfices que ceux observés avec les analogues du GLP-1 ?

D'après Halter et coll., en se basant sur des modèles animaux de stress ischémique myocardique, la réponse est non : sur des cœurs de rats soumis à des ligatures des artères coronaires, la taille de la zone infarctée est significativement réduite en cas de perfusion continue de GLP-1 couplée à une injection initiale d'un inhibiteur de la DPP-IV. En revanche, l'administration isolée de l'inhibiteur de DPP-IV ne permet pas de réduire la zone cardiaque ischémisée. L'effet cardioprotecteur ne s'observerait qu'à des concentrations plasmatiques de GLP-1 supra-physiologiques, nettement supérieures à celles atteintes avec un inhibiteur de DPP-IV.

Les bénéfices cardiovasculaires médiés par le GLP-1 ne semblent concerner que les agonistes du récepteur au GLP-1. Les données sur les gliptines sont encore insuffisantes à ce sujet.

## 1.2 Angio-œdèmes

Plusieurs cas d'angio-œdème survenus chez des patients sous inhibiteurs de la DPP-IV ont été signalés à la pharmacovigilance depuis la commercialisation de ces derniers.

### 1.2.1 Définition

L'angio-œdème est une affection aux étiologies multiples pouvant se manifester par des troubles plus ou moins sévères. Il est dû à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire consécutives à une libération de médiateurs pro-inflammatoires. L'angio-œdème se manifeste par une tuméfaction transitoire des tissus profonds, sous la peau ou les muqueuses, qui peut apparaître sur n'importe quelle partie du corps, mais se voit le plus souvent au niveau des lèvres, de la bouche et de la langue. La localisation la plus à craindre est le larynx, puisqu'elle peut conduire à l'asphyxie et nécessiter en urgence une intubation ou une trachéotomie. Il existe également des localisations digestives de l'angio-œdème, se manifestant par des douleurs abdominales, des vomissements et/ou des diarrhées, ou bien une pancréatite. (Waeber, 2010).

L'angio-œdème survient chez 0,1% à 6% des patients traités par IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion). Aux États Unis, l'incidence est plus importante chez les noirs que chez les blancs, chez les femmes que chez les hommes, et chez les fumeurs que les non fumeurs. (Byrd, 2006).

### 1.2.2 Physiopathologie

Une dégradation défectueuse des peptides vasoactifs tels que la bradykinine ou la substance P pourrait contribuer à la survenue d'un angio-œdème chez les patients sous IEC.

La bradykinine induit une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une stimulation de la sécrétion de substance P. (Brown, 2009)

La substance P est vasodilatatrice et augmente la perméabilité capillaire *via* les récepteurs NK1.

En 1998, Emanuelli et coll. ont montré l'implication de la substance P dans la survenue des œdèmes trachéaux associés à la prise d'IEC sur des modèles animaux : chez les souris, un pré-traitement par un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P, SR 140333, a contré l'augmentation de l'extravasation plasmatique induite par l'administration de captopril.

Bradykinine et substance P sont inactivées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Pour la bradykinine, plusieurs enzymes, dont la DPP-IV, peuvent assurer sa dégradation si l'enzyme de conversion est inhibée.

La substance P est dégradée préférentiellement par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Quand l'enzyme de conversion de l'angiotensine est inhibée, par un traitement IEC par exemple, la DPP-IV est la première enzyme à assurer l'inactivation de la substance P.

Chez les patients sous IEC, la diminution de la dégradation de bradykinine et/ou de substance P pourrait précipiter l'angio-œdème si l'inactivation de ces peptides vasoactifs par d'autres voies que l'enzyme de conversion est compromise. Les inhibiteurs de la DPP-IV diminuent la dégradation de tels peptides.

En 2007, Byrd et coll. ont montré que des rats génétiquement déficients en DPP-IV

développaient des œdèmes péri-trachéaux quand ils recevaient un IEC. Ces œdèmes ont pu être diminués par l'administration d'un antagoniste des récepteurs NK1, le spantide.

L'inhibition médicamenteuse d'une des voies de dégradation de la bradykinine et de la substance P peut conduire à leur accumulation relative et favoriser, par ce biais, la survenue d'un angio-œdème. Le risque de provoquer une telle complication est encore accru lorsque deux voies d'inactivation de ces peptides sont simultanément bloquées.

L'inhibition pharmacologique de DPP-IV prédisposerait à la survenue d'angio-œdèmes associés à un IEC par diminution de la dégradation de la substance P.

### 1.2.3 Données cliniques chez l'Homme

En 2009, Brown et coll. ont comparé la survenue d'angio-œdème chez des patients traités par vildagliptine *versus* patients traités par comparateur. Pour cela, ils ont calculé les OR (*Odds Ratio*) vildagliptine/comparateur avec intervalle de confiance IC à 95% chez :

- la population totale de l'essai clinique
- les patients sous IEC
- les patients sous antagoniste des récepteurs à l'angiotensine

Sur la population totale, la prise de vildagliptine n'a pas été associée à un risque majoré d'angio-œdème *versus* comparateur.

En revanche, chez les patients sous IEC, la vildagliptine a été associée à un risque accru d'angio-œdème, avec 14 cas confirmés sur 2754 patients sous vildagliptine, *versus* 1 cas parmi les 1819 sujets sous comparateur, soit un OR de 4,57 IC95% [1,57 ; 13,28].

Il n'y a pas eu de lien entre prise de vildagliptine et angio-œdème chez les patients sous antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

Il n'y a pas eu de majoration de risque d'angio-œdème chez les patients sous vildagliptine ne prenant pas d'IEC.

C'est donc l'association IEC + inhibiteur de la DPP-IV qui augmente le risque d'angio-œdème. Le mécanisme le plus probable est une accumulation de substance P. Cette hypothèse est renforcée par le fait que la prise concomitante d'une gliptine et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, qui laisse l'enzyme de conversion libre de dégrader la substance P, n'est pas associée à un risque accru d'angio-œdème.

### 1.2.4 Conséquences en pratique clinique

#### 1.2.4.1 Réactions des laboratoires

Ces données de pharmacovigilance ont amené les laboratoires à faire une mise à jour post-AMM des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) pour mentionner ce risque d'effet indésirable.

La notice du JANUVIA® (DCI sitagliptine) signale désormais les risques de :

- anaphylaxie
- angio-œdème
- rash
- urticaire
- lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson

La fréquence de ces effets indésirables, qui ont été identifiés depuis la



commercialisation de la sitagliptine, est pour le moment indéterminée. Ces réactions apparaissent dans les 3 premiers mois après l'initiation du traitement par sitagliptine, et certains cas sont survenus après la première prise. (Vidal 2012)

Le RCP du GALVUS® (DCI vildagliptine) indique que de rares cas d'angio-œdèmes ont été rapportés chez les patients sous vildagliptine, à un taux comparable à celui observé dans les groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association à un IEC. La majorité des événements ont été d'intensité faible.

De même, en Mars 2012, le laboratoire Bristol-Myers Squibb a adressé une lettre aux professionnels de santé pour les informer du risque de survenue d'angio-œdème et de réaction anaphylactique chez les patients traités par l'ONGLYZA® (DCI saxagliptine). Le RCP a été modifié et indique désormais que la saxagliptine est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant des réactions anaphylactiques, des chocs anaphylactiques et des angio-œdèmes, avec la saxagliptine ou avec tout autre inhibiteur de la DPP-IV.

(sources : HAS, ANSM)

#### 1.2.4.2 Conduite à tenir devant l'association IEC + gliptine

Les IEC constituent un traitement de choix chez le diabétique hypertendu car, en plus de réduire la survenue d'évènements cardiovasculaires, ils assurent également une protection rénale (Grimaldi, 2009).

IEC et gliptines sont donc susceptibles d'être tous deux indiqués chez un même patient.

A ce jour, aucun niveau de contre-indication à leur association n'a été décrété et le Vidal 2013 ne mentionne aucune précaution particulière liée à leur usage concomitant.

Les médecins et pharmaciens doivent néanmoins être informés du risque d'angio-œdème lié à cette association.

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine semblent être une bonne alternative aux IEC pour éviter la survenue d'angio-œdème chez les patients traités conjointement par inhibiteur de la DPP-IV.

## **2 Fonction immunitaire**

Dans la littérature, l'inhibition de la DPP-IV exercée par les gliptines est à maintes reprises soupçonnée de compromettre la fonction immunitaire car la DPP-IV est identique à CD26, un marqueur présent à la surface des cellules T et important pour leur activation.

### **2.1 Rôle de CD26/DPP-IV dans la fonction immunitaire**

D'après Matteucci et coll. (2009), CD26 interviendrait dans l'immunité en régulant la maturation des cellules T CD4+ et leur migration, la sécrétion de cytokines et la production d'anticorps.

Les lymphocytes T (*T cells* en anglais, « cellules T ») sont des petits lymphocytes responsables de l'immunité cellulaire en agissant par cytotoxicité directe, par la stimulation des macrophages ou par la sécrétion de substances particulières. (Quevauvilliers, Dictionnaire médical)

L'activation des cellules T est un processus complexe. Elle fait appel au complexe CD3 qui est un récepteur présent à la surface des cellules T, mais également à des signaux supplémentaires produits par l'interaction entre des molécules de co-stimulation présentes à la surface des cellules T et leurs ligands portés par les cellules présentatrices d'antigènes (Matteucci, 2009).

Le rôle de co-stimulateur de la DPP-IV dans l'activation des cellules T est décrit par Stulc et coll. (2010) : les cellules T sont stimulées par l'interaction de TCR (*T-cell receptor* = récepteur des cellules T) avec MHC-II (*major histocompatibility complex-II*) de la cellule présentatrice d'antigène. La réponse de la cellule T à l'antigène est améliorée par la liaison de la DPP-IV avec la cavéoline-1 présente à la surface de la cellule présentatrice d'antigène.

DPP-IV joue donc un rôle dans l'interaction des cellules T avec les cellules présentatrices d'antigène et dans l'activation des cellules T.

De plus, d'après Stulc et coll. (2010), la DPP-IV pourrait moduler la réponse immune par d'autres mécanismes :

- par son activité de clivage : les nombreuses cytokines qui constituent des substrats potentiels pour la DPP-IV ont été évoquées dans la troisième partie. Or, les cytokines interviennent dans la régulation de la fonction immunitaire. En clivant les cytokines, la DPP-IV pourrait modifier leur activité.
- par sa fonction d'adhésion des cellules à la surface desquelles elle est présente avec des éléments de la matrice extra-cellulaire tels que le collagène ou la fibronectine.
- par sa participation à la formation de complexes multimoléculaires (avec le récepteur aux chémokines CXCR4 ou le récepteur au plasminogène notamment) jouant un rôle de signalisation, et servant de co-récepteur pour l'internalisation du VIH dans certaines cellules immunitaires.
- DPP-IV jouerait aussi un rôle dans la prolifération et l'activation des cellules B et NK.

Stulc et coll. indiquent que la forme soluble de DPP-IV présente dans le plasma semble contribuer à l'activation des lymphocytes sanguins en réponse à des antigènes solubles. Ils précisent également que, chez des souris déficientes en DPP-IV, le nombre de cellules NK et T circulantes est réduit, ainsi que la production d'interleukine-4. De plus, chez ces mêmes souris, les taux d'IgG totaux (Ig : immunoglobulines), IgG1, IgG2, IgE et de



plusieurs cytokines étaient significativement diminués suite à une immunisation.

La DPP-IV exercerait donc plutôt des effets stimulants sur le système immunitaire, principalement par le rôle de CD26 dans la co-stimulation des cellules T. D'après Matteucci et coll. (2009), l'activité de la DPP-IV pourrait être nécessaire à cette co-stimulation. Cependant, le rôle précis de CD26 et la voie de signalisation par laquelle il agit ne sont pas bien identifiés. D'après Stulc et coll. (2010), certaines fonctions immunitaires de la DPP-IV pourraient être indépendantes de son activité catalytique, et en particulier sa fonction de co-stimulation des cellules T. Cependant, il est évident que l'activité enzymatique de la DPP-IV est requise pour la régulation de l'activité des cytokines.

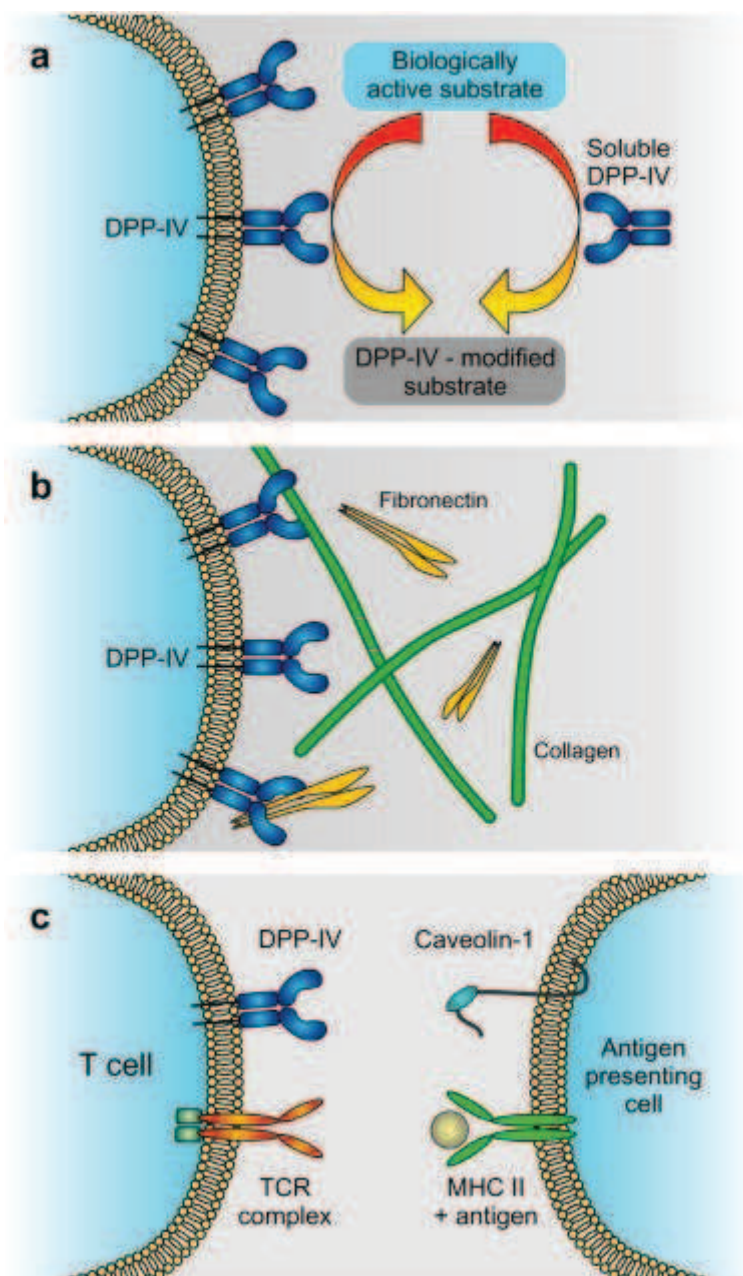


Figure 12, d'après Stulc et coll., 2010 : Mécanismes d'action par lesquels la DPP-IV est susceptible d'intervenir dans la régulation de la fonction immunitaire : en modifiant l'activité de ses substrats (cytokines notamment) par clivage enzymatique (a), en permettant l'adhésion cellulaire à des éléments de la matrice extra-cellulaire (b) et en servant de co-stimulateur dans l'activation des cellules T (c).

## 2.2 Conséquences d'une inhibition de la DPP-IV sur la fonction immunitaire

La DPP-IV exerçant principalement des effets stimulants sur le système immunitaire son inhibition par une gliptine pourrait engendrer un certain degré d'immunosuppression.

Cette hypothèse est renforcée par les résultats des méta-analyses d'Amori et coll. (2007) et de Richter et coll. (2008) : la première a montré une augmentation du risque de rhinopharyngites et d'infections urinaires sous gliptines (Risque Relatif RR de 1,2 et 1,5 respectivement). La seconde a mis en évidence une augmentation significative des infections tous sites confondus avec la sitagliptine, non significative avec la vildagliptine. Ces effets secondaires infectieux figurent dans les monographies du Vidal 2013 (Tableau 21 du chapitre 3.7 de la troisième partie)

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

Il est pour le moment encore difficile de déterminer le degré d'implication des gliptines dans la survenue de ces infections.

En 2010, Stulc et coll. ont formulé une hypothèse pouvant expliquer le risque accru de rhinopharyngites sous gliptines : l'inhibition de la DPP-IV empêche la dégradation de la substance P. Celle-ci ayant des effets vasodilatateurs, son accumulation pourrait favoriser la survenue d'une rhinopharyngite.

Cette hypothèse peut être transposée aux multiples autres substrats de la DPP-IV (neuropeptides, chémokines,...) qui ont un rôle dans le système immunitaire, la croissance et la différenciation cellulaire. Cependant, pour la plupart d'entre eux, l'évidence de l'effet de DPP-IV *in vivo* est manquante. Ces médiateurs agissent souvent par voie paracrine ou autocrine. Ainsi, leur taux circulant ne reflètent pas forcément leur activité, et il est difficile d'étudier l'influence des inhibiteurs de la DPP-IV sur leur fonction biologique (Stulc, 2010).

Concernant le rôle de DPP-IV dans l'activation des cellules T, Matteucci et coll. font référence en 2009 à une étude menée en 1992 qui montrait qu'une inhibition de la DPP-IV par des inhibiteurs synthétiques supprimait la prolifération des cellules T *in vitro* et diminuait la production d'anticorps *in vivo* (étude-article total non disponible).

Matteucci et coll. rappellent également que la protéine Tat produite par le VIH-1 inhibe l'activité de la DPP-IV. Tat est libérée par les cellules infectées par le VIH dans l'espace extracellulaire et supprime l'activation des cellules T humaines induite par les antigènes. L'effet immunosuppresseur de Tat serait médié, du moins en partie, par l'inhibition de la DPP-IV.

En 2005, Lankas et coll. ont étudié *in vitro* les effets d'inhibiteurs sélectifs de DPP-IV, DPP 8/9 ou de QPP sur des cellules mononuclées humaines. Ils ont mesuré les paramètres suivants :

- la concentration en interleukine 2 (IL-2)
- la prolifération cellulaire

Les résultats observés ont été :

- une inhibition de la prolifération des cellules immunitaires avec l'inhibiteur sélectif de DPP8/9
- une inhibition de la prolifération des cellules immunitaires et inhibition de la libération d'IL-2 avec un inhibiteur non sélectif (Val-boro-Pro)
- aucun effet avec l'inhibiteur sélectif de QPP
- aucun effet avec un des inhibiteurs les plus sélectifs de DPP-IV

Lankas signale que plusieurs composés (inhibiteurs de protéines DASH) qui avaient antérieurement été utilisés pour démontrer l'implication de la DPP-IV dans l'activation des cellules T se sont en fait avérés ne pas être sélectifs de la DPP-IV, et exercer en parallèle une inhibition de la DPP8/9 (concentration inhibitrice  $50\text{ CI}_{50} < 1\mu\text{mol/L}$ ). Certains effets reportés avec ces composés étaient donc peut être dus à une « *off-target activity* », c'est à dire à un autre mécanisme que l'inhibition de la DPP-IV, probablement une inhibition résiduelle de DPP8/9.

L'étude de Lankas et coll. a montré que c'est bien l'inhibition de DPP8/9, et non pas celle de DPP-IV, qui atténue la prolifération des cellules T et la libération d'IL-2 dans des modèles humains *in vitro*.

Ces résultats suggèrent fortement que l'activité protéolytique n'est pas nécessaire à DPP-IV/CD26 dans l'exercice de sa fonction de co-stimulateur.

A noter tout de même : Lankas et coll. appartiennent au groupe de recherche du laboratoire Merck qui commercialise le JANUVIA® et le JANUMET® (sitagliptine +/- metformine).

En 2006, Miller et coll. indiquent que les inhibiteurs de la DPP-IV inhibent l'activité des cellules T *in vitro* mais que les concentrations requises pour induire une telle inhibition *in vivo* seraient très importantes et qu'il est improbable que ces concentrations soient atteintes en pratique clinique lors d'un usage comme thérapeutique antidiabétique.

D'après Matteucci et coll. (2009), les effets de l'inhibition de DPP-IV sur le système immunitaire n'ont pas été étudiés de manière approfondie, seules quelques variables de routine de laboratoire ayant été mesurées dans les essais publiés. Des recherches plus approfondies sont donc requises.

Ces recherches complémentaires sont d'autant plus nécessaires que d'autres données suggèrent fortement l'existence d'un effet immunosuppresseur exercé par les inhibiteurs de la DPP-IV : d'après Stulc et coll. (2010), les inhibiteurs de la DPP-IV retardent significativement le rejet de greffe sur des modèles de transplantation, diminuent la réponse aux antigènes de rappel et pourraient être utiles à l'immunosuppression dans certaines maladies autoimmunes. Les auteurs mentionnent que la sitagliptine améliore la prise de greffe des cellules souches hématopoïétiques et la survie de greffons d'îlots pancréatiques sur des modèles de souris, probablement par la modulation des cellules CD4+, l'inhibition du clivage de SDF-1 et des effets anti-apoptotiques.

La prise de greffon pancréatique chez des souris sous inhibiteur de la DPP-IV a été étudiée par Kim et coll. en 2009. Ils ont étudié les effets de la sitagliptine (MK0431) sur la survie d'îlots pancréatiques transplantés chez des souris NOD (*Nonobese diabetic*), un modèle de diabète de type 1 auto-immun. Le traitement des souris NOD avec la sitagliptine avant et après la transplantation des îlots a permis une prolongation de la survie du greffon, alors que le traitement seulement après transplantation a amené un léger effet bénéfique en comparaison aux animaux-contrôle non traités. D'après Kim et coll., le pré-traitement par MK0431 réduit *in vitro* la migration des cellules spléniques isolées T CD4+. Il réduit les effets de l'auto-immunité sur la survie du greffon en diminuant le *homing* des cellules T CD4+ vers les cellules  $\beta$ -pancréatiques.

Cet effet immunosuppresseur pourrait suggérer un usage futur des inhibiteurs de la DPP-IV dans les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde par exemple) et les transplantations. Mais chez la plupart des patients, cette immunosuppression constitue un effet indésirable, se manifestant par une incidence accrue des infections urinaires et respiratoires.

En 2012, la revue Prescrire alerte sur un risque encore plus préoccupant, celui de tuberculose. Elle fait référence à des données de la FDA qui a recensé 6 cas de tuberculose parmi 4959 patients sous saxagliptine (0,12%) *versus* aucun cas parmi les 2868 témoins. La différence n'est pas significative mais l'incidence a paru dose-dépendante : 0,71 pour 1000 patients-années avec 2,5 mg de saxagliptine par jour, 1,19 pour 1000 patients-années avec 5 mg/jour et 1,4 pour 1000 patients-années avec 10 mg/jour. La revue Prescrire indique que, au premier trimestre 2012, la base de pharmacovigilance de la FDA contenait 5 cas de tuberculose pulmonaire et 5 cas de pleurésie tuberculeuse imputables à la saxagliptine.

Au vu des données actuelles, il est encore difficile de déterminer le degré d'implication d'un traitement par inhibiteur de la DPP-IV dans la survenue d'infections. Le diabète étant lui-même un facteur de risque infectieux, il semble important que les traitements antidiabétiques utilisés ne majorent pas ce risque. Or, d'après les études présentées ci-dessus, il n'est pas certain que les gliptines offrent cette garantie.

De plus, d'après Stulc et coll. (2010), une immunosuppression prolongée pourrait augmenter le risque de cancer *via* une altération de la surveillance immunitaire.

### 3 Cancérogenèse

#### 3.1 DPP-IV et cancer

Si la DPP-IV a des effets principalement stimulants sur la fonction immunitaire, sa relation avec les processus malins semble plus variable.

En 2008, Havre et coll. ont exposé le rôle de CD26/DPP-IV dans la survenue et la progression de cancers. Il apparaît que les taux de CD26/DPP-IV dans le sérum et à la surface des cellules sont augmentés dans certains néoplasmes, diminués dans d'autres. Ceci suggère une implication de la peptidase dans la biologie des tumeurs, et laisse entrevoir une application possible comme marqueur de divers cancers. La DPP-IV pourrait agir comme suppresseur ou comme activateur de tumeur. Havre et coll. exposent les mécanismes par lesquels elle est susceptible d'intervenir dans le processus cancéreux :

Premièrement, la DPP-IV est capable de s'associer à d'autres protéines :

- au FAP-alpha (*fibroblast activating protein-alpha*)
- à l' ADA (*adenosine deaminase*)
- au plasminogène
- à la thyrosine phosphatase CD45
- au récepteur aux chémokines CXCR4

Deuxièmement, la DPP-IV peut se lier à la matrice extra-cellulaire et, en fonction de la présence d'autres ligands, ce processus peut amener à l'augmentation ou à la diminution de l'activité invasive des cellules exprimant ces ligands.

Enfin, la DPP-IV pourrait exercer un rôle de suppresseur ou d'activateur de tumeurs *via* son activité protéolytique sur les cytokines et les chémokines.

Havre et coll. ont réalisé une classification des cancers en fonction du niveau d'expression de la DPP-IV qui leur est associé :

<b>Cancers associés à une expression importante de CD26/DPP-IV</b>	<b>Cancers associés à une expression variable de CD26/DPP-IV</b>	<b>Cancers associés à une faible expression de CD26/DPP-IV</b>
- mésothéliomes - cancers rénaux	- cancers du colon - gliomes - cancers hématologiques - carcinomes hépatocellulaires - cancers des poumons - cancers de la prostate - cancers de la thyroïde - cancers ovariens	- cancers du sein - cancers de l'endomètre - mélanomes - cancers de la bouche

Tableau 28, d'après Havre et coll., 2008 : Variations de l'expression de DPP-IV au cours des processus cancéreux.

Dans le cas des cancers rénaux, Havre et coll. précisent que CD26 est exprimé par les cellules de carcinome rénal et que l'inoculation de ces cellules humaines à des souris, couplée



à l'injection d'un anticorps spécifique de CD26, permet une inhibition de la croissance tumorale et une amélioration de la survie. Ceci suggère donc un rôle majeur de CD26/DPP-IV dans la progression du processus cancéreux rénal.

CD26/DPP-IV peut être exprimé fortement dans certains cancers, et être absent ou présent à des taux très bas dans d'autres. Dans ces conditions, une inhibition de la DPP-IV par un traitement par gliptine pourrait avoir des effets inhibiteurs ou promoteurs sur la croissance tumorale selon le type de cancer et le degré d'expression de la DPP-IV qui lui est associé. Mais ceci n'est pour le moment que hypothétique, le rôle exact de la DPP-IV dans la cancérogenèse restant à élucider.

Le lien entre la DPP-IV et l'axe CXCR4/SDF-1 $\alpha$  pourrait avoir une influence sur le processus cancéreux.

Le site web du centre d'immunologie Pierre Fabre héberge un article sur le rôle de CXCR4 et SDF-1 $\alpha$  dans le développement de cancers. CXCR4 est un récepteur membranaire couplé aux protéines G. Il appartient à la famille des récepteurs aux chémokines et son ligand est le SDF-1 $\alpha$  (= CXCL12). Ce dernier est sécrété en grandes quantités par les cellules des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, du foie et du poumon. CXCR4 interviendrait dans plusieurs pathologies. Il est surexprimé dans un grand nombre de tumeurs et sa surexpression est facteur de mauvais pronostic pour plusieurs types de cancers. L'axe CXCR4/SDF-1 $\alpha$  joue un rôle important dans le cancer car il est impliqué de manière directe dans la prolifération cellulaire, les phénomènes de migration cellulaire, la formation de métastases et l'angiogenèse. L'article web fait référence à un anticorps monoclonal, le Mab515H7, capable d'inhiber la liaison du SDF-1 $\alpha$  et d'inhiber de façon significative la croissance de plusieurs tumeurs dans des modèles de xénogreffe chez la souris. En plus de son effet inhibiteur sur la croissance tumorale, le Mab 515H7 est capable d'augmenter de façon significative la survie des souris dans un modèle tumoral léthal. D'après le laboratoire Pierre Fabre, en ciblant le récepteur CXCR4, le Mab515H7 constitue un candidat prometteur pour le traitement des cancers.

Pour en revenir à la DPP-IV, celle-ci pourrait intervenir dans le processus cancéreux en interagissant avec l'axe CXCR4/SDF-1 $\alpha$  puisqu'elle est capable de se lier au récepteur CXCR4 d'une part, et de cliver le SDF-1 $\alpha$  d'autre part.

Cela amène à s'interroger sur un éventuel risque cancérogène de l'usage thérapeutique d'inhibiteurs de la DPP-IV. Au vu de ces données, une hypothèse peut être formulée : un traitement par gliptine pourrait entraîner une accumulation de SDF-1 $\alpha$  et une suractivité de l'axe CXCR4/SDF-1 $\alpha$  avec comme conséquence un effet activateur sur le développement de cancers. Cependant, actuellement aucune étude ne permet de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. De plus, d'après Zaruba et coll. (2009), d'autres enzymes peuvent assurer le clivage de SDF-1 $\alpha$  :

- l'élastase neutrophile
- la cathepsine G.

Le lien entre inhibiteurs de la DPP-IV et cancer est loin d'être élucidé. De nouvelles recherches sont nécessaires, d'autant plus qu'une étude menée par Elashoff et coll. à partir des données de la FDA et publiée en 2011 dans la revue *Gastroenterology* a révélé une multiplication du risque de cancer du pancréas par 2,7 sous sitagliptine, en comparaison aux autres traitements antidiabétiques. En revanche, dans cette étude, le risque de cancer tous sites confondus n'était pas majoré sous sitagliptine. Un éventuel effet procarcinogène des gliptines est d'autant plus complexe à mettre en évidence que le diabète lui même pourrait favoriser l'apparition et/ou la progression de processus cancéreux.

## 3.2 Diabète et cancer ; cas particulier du cancer du pancréas et de la pancréatite

Comme l'évoque Yu-Xiao Yang dans un éditorial de *Gastroenterology* paru en 2009, le diabète de type 2 est de plus en plus incriminé dans le développement de cancers, notamment de l'adénocarcinome ductal du pancréas.

### 3.2.1 L'adénocarcinome du pancréas

#### 3.2.1.1 Épidémiologie

L'adénocarcinome ductal du pancréas :

- est assez rare : il représente 2,5% de tous les cancers dans le Monde (Bodmer, 2012)
- est la 5ème cause de mort par cancer dans les pays développés (Bodmer, 2012)
- présente un taux de mortalité particulièrement élevé avec une survie moyenne < 6 mois et un taux de survie à 5 ans < 5% (Yang, 2009)
- n'offre actuellement pas de possibilité de prévention ou de dépistage (Yang, 2009)

#### 3.2.1.2 Facteurs de risque

D'après Li et coll. (2009) et Bodmer et coll. (2012), les facteurs de risque (FDR) de l'adénocarcinome du pancréas sont les suivants :

- l'âge avancé
- le tabagisme
- les antécédents familiaux (facteurs génétiques)
- la consommation importante d'alcool
- la consommation importante de viande, friture, cholestérol (facteurs diététiques)
- le surpoids et l'obésité (surtout en début d'âge adulte)
- le diabète de type 1 ou d'apparition précoce
- le diabète de type 2

### 3.2.2 Le diabète de type 2 : cause ou conséquence du cancer pancréatique ?

L'étude de l'implication du diabète de type 2 dans la survenue du cancer du pancréas est complexe.

Plusieurs études ont montré une augmentation du risque de cancer du pancréas chez les diabétiques de type 2. C'est notamment le cas de l'étude menée par Li et coll. entre 2004 et 2008 à partir de données du Centre du Cancer M.D.Anderson de l'Université du Texas : le diabète est associé à un risque 2,37 fois plus élevé de cancer pancréatique. Mais il est important de préciser l'ancienneté du diabète : les cas de cancers pancréatiques sont plus nombreux chez les patients présentant un diabète d'apparition récente : *odds ratio* de 4,50 pour les diabétiques depuis moins de 2 ans, contre un *odds ratio* de seulement 1,52 pour les diabétiques depuis plus de 5 ans.

D'après Bodmer et coll. (2012), le diabète d'apparition récente ( $\leq 2$  ans) pourrait être une conséquence et non une cause du cancer du pancréas. Pour formuler cette hypothèse, Bodmer et coll. se sont appuyé sur des études révélant que, pour la plupart des patients diabétiques atteints d'un cancer pancréatique, le diabète est d'apparition récente, laissant à penser que c'est le cancer qui induit le diabète.

De plus, d'après Yang (2009), le diabète régresse fréquemment après la résection de la



tumeur.

L'étude publiée en 2012 par Bodmer et coll. et menée au Royaume Uni a montré que le diabète d'apparition ancienne n'était pas un facteur de risque de cancer pancréatique (*odds ratio OR* 0,71 pour un diabète > 10 ans ; *OR* 0,94 pour un diabète apparu 5 à 10 ans auparavant ; *OR* 1,21 pour un diabète datant de 2 à 5 ans ; *OR* 1,71 pour un diabète < 2ans ; *OR* 1,22 pour diabètes sans distinction d'ancienneté).

Mais d'après Yang (2009), d'autres études plus anciennes avaient montré une augmentation du risque de cancer pancréatique chez les diabétiques de longue date. Le diabète serait donc impliqué dans la carcinogenèse pancréatique.

Outre le pancréas, le diabète pourrait intervenir dans le développement d'autres cancers : il augmente le risque de mort par tumeurs solides au sens large, et plus particulièrement du sein et du côlon (Currie, 2009). D'après Yang (2009), l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie qui le caractérisent pourraient jouer un rôle dans ce processus.

Li et coll. ont exposé en 2009 le mécanisme pouvant expliquer le rôle du diabète et de l'insuline dans le développement de processus cancéreux : Le diabète de type 2 se caractérise par une insulinorésistance provoquant une hyperglycémie. De cette dernière découle une hyperinsulinémie. Or, d'après Li et coll., l'insuline a des effets mitogènes et promoteurs de croissance.

Chez les patients présentant une hyperinsulinémie, le pancréas exocrine pourrait être exposé de façon chronique à des concentrations locales en insuline beaucoup plus importantes que les taux circulants observés.

Cette hypothèse semble approuvée par Currie et coll. qui indiquent, dans un article publié en 2009, que des études de laboratoire ont montré que les taux d'insuline avaient un effet direct *in vitro* sur la croissance, la prolifération et la résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses. Les tumeurs exprimeraient des récepteurs *insulin-IGF-1* qui fonctionneraient anormalement. L'insuline favoriserait la croissance de ces tumeurs en exerçant une action trophique *via* ces récepteurs.

Non seulement incapables de maintenir une homéostasie glucidique, les taux élevés d'insuline observés chez le DT2 pourraient en plus favoriser le développement de cancers.

L'hypothèse d'une implication de l'insuline dans les processus malins est renforcée par le fait que plusieurs études ont montré que l'insulinothérapie est associée à un risque majoré de cancers.

En plus du diabète lui-même, les traitements antidiabétiques semblent avoir une influence sur la survenue de cancers, pancréatiques notamment. Ceci rend encore plus complexe la détermination du degré d'imputabilité attribuable à chaque paramètre dans la survenue de processus malins.

### 3.2.3 Influence des traitements antidiabétiques sur les processus cancéreux

#### 3.2.3.1 Metformine versus sulfamides hypoglycémiant ou insuline

##### 3.2.3.1.1 Résultats des études de Currie et coll. et de Li et coll. (2009)

L'étude de Currie et coll. portait sur 4 types de cancers : sein, colon, pancréas et prostate. Elle a été effectuée au Royaume Uni sur 62 809 patients diabétiques répartis en 4 groupes selon le traitement reçu :

- metformine
- sulfamide hypoglycémiant
- metformine + sulfamide hypoglycémiant
- insuline

Les résultats montrent que c'est la monothérapie par metformine qui expose au plus faible risque de cancer.

L'insulinothérapie est associée à un risque de cancer plus important :

- en comparaison à la metformine, le risque de cancer colorectal est augmenté avec l'insuline : *hazard ratio* HR 1,69 IC95%[1,23-2,33]  $p=0,001$ .
- en comparaison à la metformine, le risque de cancer du pancréas est augmenté avec l'insuline : HR 4,63 IC95%[2,64-8,10]  $p<0,001$ .

En revanche, il n'y a pas de différence significative entre metformine et insuline dans la survenue de cancers du sein ou de la prostate.

Les sulfamides hypoglycémiant ont un impact similaire à celui de l'insuline sur la survenue des cancers.

Deux points intéressants à relever :

- les analogues de l'insuline ne semblent pas exposer à un risque cancérigène plus important que l'insuline humaine
- L'ajout de metformine à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant permet de limiter la hausse du risque cancérigène observée avec ces derniers.

Currie et coll. établissent ainsi une hiérarchie dans les traitements antidiabétiques en fonction du risque cancérigène qui leur est associé. Le risque de processus malins va croissant dans l'ordre suivant :

- monothérapie par metformine
- metformine + sulfamide hypoglycémiant
- monothérapie par sulfamide hypoglycémiant
- insulinothérapie

L'étude de Li et coll. portait uniquement sur le cancer du pancréas mais arrive à des conclusions similaires :

- Les patients sous metformine ont un risque plus faible de développer un cancer du pancréas comparativement aux diabétiques ne recevant pas de metformine (*OR* 0,38 IC95%[0,22-0,69]  $p=0,001$ ).
- Les patients sous insuline ou sulfamides hypoglycémiant ont un plus grand risque de développer un cancer du pancréas comparativement aux diabétiques ne recevant pas

ces traitements (OR de 4,99 et 2,52 respectivement).

Les sujets présentant un DT2 apparu depuis moins de 2 ans ont été exclus pour éviter d'inclure des patients chez qui le diabète pouvait être une conséquence du cancer du pancréas.

D'après ces deux études, le risque de cancer pancréatique chez le diabétique apparaît comme diminué par la prise de metformine (avec, d'après Li et coll., un bénéfice encore plus important après 5 ans de traitement) et augmenté par la prise d'insuline ou de sulfamide hypoglycémiant. Cependant, pour les patients sous sulfamides hypoglycémiant, l'étude de Li et coll. a montré un risque de cancer pancréatique augmenté à court terme mais pas à long terme en comparaison avec les patients n'ayant jamais reçu de sulfamide hypoglycémiant. D'où la nécessité d'études complémentaires à ce sujet.

De plus, il peut être légitime de supposer que le recours à l'insuline est plus fréquent chez les patients avec un cancer du pancréas occulte qui conduirait à une aggravation du diabète, ce qui amène à la question suivante : l'insulinothérapie est-elle une cause ou conséquence du cancer pancréatique ?

#### 3.2.3.1.2 Effet protecteur de la metformine : mécanisme(s) d'action

Li et coll. (2009) rappellent que chez le hamster, la metformine a un effet protecteur contre le développement de tumeurs pancréatiques induites par des agents carcinogènes et un régime très gras. D'après eux, la metformine exercerait cet effet protecteur grâce à son action antioxydante et inhibitrice sur la croissance tumorale.

D'après Yang (2009), l'effet de la metformine sur l'insulinorésistance pourrait participer à ses effets antiprolifératifs : sur des modèles de hamsters, l'insulinorésistance amène à une prolifération des îlots de cellules à l'origine d'un processus précancéreux. En réduisant l'insulinorésistance et donc l'hyperinsulinémie, la metformine diminue l'hyperplasie des îlots de cellules et la prolifération des cellules ductales du pancréas, prévenant ainsi le développement d'adénocarcinome pancréatique.

Mais l'effet bénéfique de la metformine n'est probablement pas uniquement médié par l'amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline. En effet, les thiazolidinediones, bien que diminuant l'insulinorésistance comme la metformine, ne sont pas associés à une baisse du risque de cancer pancréatique.

En plus de son effet indirect *via* l'amélioration de l'insulinosensibilité, la metformine supprimerait la synthèse des protéines et la prolifération cellulaire directement par la voie de l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*) qui régule la prolifération cellulaire, l'apoptose, et qui inhibe la croissance cellulaire et la synthèse protéique. Cependant à l'heure actuelle, aucune étude n'a amené de véritables preuves permettant d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

#### 3.2.3.2 Implication des gliptines dans la survenue de pancréatites et de cancers du pancréas

L'étude publiée en 2011 dans *Gastroenterology* par Elashoff et coll. a fait grand bruit dans le milieu médical et a renforcé les interrogations qui persistent quant à la sécurité des inhibiteurs de la DPP-IV.

Cette étude a révélé une multiplication par 6 du risque de pancréatite chez les diabétiques sous sitagliptine, en comparaison aux patients recevant d'autres antidiabétiques oraux plus anciens (OR 6,74 IC95%[4,61-10,0]  $p < 10^{-16}$ ).

Le risque de cancer du pancréas serait également majoré : les résultats de l'étude

témoignent d'un risque 2,7 fois plus important avec la sitagliptine qu'avec les ADO contrôles (pas de bornes exactes mais résultat significatif et  $p=0,008$ ).

L'étude a également révélé une augmentation encore plus importante du risque de pancréatite et de cancer du pancréas sous exénatide (*OR* de 10,68 et 2,9 respectivement), à laquelle il faut ajouter une majoration du risque de cancer de la thyroïde (*OR* 4,73 ;  $p=4 \times 10^{-3}$ ).

Les résultats n'ont pas montré une augmentation significative des cancers thyroïdiens chez les patients sous sitagliptine (*OR* 1,48 ;  $p=0,65$ ).

Les cancers du pancréas étant plus fréquents chez les patients diabétiques, il pourrait être « normal » d'enregistrer plus de cancers chez les patients recevant une thérapie basée sur le GLP-1. Mais dans l'étude d'Elashoff et coll. les patients sous sitagliptine ont été comparés à des patients sous « ADO contrôles » (rosiglitazone, nateglinide, repaglinide ou glipizide) et donc également diabétiques de type 2. Les « médicaments contrôles » choisis étaient déjà connus soit pour être neutres (rosiglitazone) soit pour augmenter (sulfonylurées) le risque de cancer pancréatique. La metformine, déjà connue pour diminuer ce risque, n'a pas été choisie comme « médicament contrôle ».

Une des limites, cependant, de l'étude d'Elashoff et coll., est le fait qu'elle s'appuie sur des données émanant de la FDA (*Food and Drug Administration*) recueillies entre 2004 et 2009. Or, la base de données de la FDA repose sur des déclarations spontanées, parfois incomplètes, et sources de biais. Une des corrections apportées pour limiter ces biais a été l'utilisation de « médicaments contrôles ». Mais si le choix de ces derniers avait porté sur d'autres molécules les résultats auraient peut être été différents. Le tabagisme n'est pas pris en compte dans les données de la FDA. Si les fumeurs ont plus de chance d'être traités par gliptine que par d'autres ADO cela peut amener un biais pour le relevé des pancréatites et cancers du pancréas. L'obésité ou l'IMC (indice de masse corporelle) ne sont pas non plus enregistrés dans les données de la FDA. Or, l'obésité est un facteur de risque de pancréatite, et l'exénatide est probablement plus fréquemment utilisé chez les patients présentant un IMC élevé puisqu'il permet une perte de poids. Enfin, l'article ne mentionne pas clairement si les patients sous sitagliptine ou « ADO contrôles » issus des données de la FDA suivaient une monothérapie ou une plurithérapie antidiabétique.

Malgré toutes ses limites, l'étude d'Elashoff et coll. met en lumière de nombreuses interrogations sur la sécurité à plus ou moins long terme des inhibiteurs de la DPP-IV, même si pour le moment il n'y a aucune preuve directe de leur implication dans la survenue de cancer du pancréas.

Les connaissances sur le(s) mécanisme(s) par le(s)quel(s) les thérapies basées sur le GLP-1 pourraient favoriser l'apparition de pancréatite ou de cancer pancréatique sont encore floues.

Les récepteurs aux GLP-1 sont abondants dans le pancréas exocrine. Leur activation au long court pourrait peut être augmenter le risque de cancer pancréatique s'ils sont exprimés par des lésions pré-cancéreuses.

En 2009, Matveyenko et coll. ont montré que la sitagliptine augmentait la réplication des cellules ductales du pancréas chez le rat. Une métaplasie au niveau ductal a été retrouvée chez 3 des 8 rats traités par la sitagliptine et un de ces 8 rats a présenté une pancréatite avec fibrose et nécrose hémorragique. Chez l'Homme, l'augmentation de la réplication des cellules ductales participe au processus de pancréatite chronique, elle-même facteur de risque de développement d'un cancer pancréatique. Les modifications du pancréas exocrine observées avec la sitagliptine ne sont peut être pas médiées uniquement par une augmentation des taux de GLP-1 car d'autres peptides sont dégradés par la DPP-IV. De plus, une action directe des gliptines sur le pancréas ne peut pas être exclue. Cependant, dans la mesure où des

pancréatites ont été rapportées chez des Humains traités par des analogues du GLP-1, il semble probable que les effets exocrines observés avec la sitagliptine soient médiés par une augmentation des concentrations en GLP-1. L'étude de Matveyenko et coll. a montré que l'ajout de metformine permettait d'annuler les effets néfastes de la sitagliptine sur la réplication des cellules ductales chez le rat. Par conséquent, il semblerait judicieux d'utiliser les inhibiteurs de la DPP-IV uniquement en association à la metformine tant que leurs effets sur le pancréas exocrine d'Humains diabétiques ne sont pas précisément connus.

Dans les monographies du Vidal 2013, la pancréatite figure dans la liste des effets indésirables relevés avec les inhibiteurs de la DPP-IV. Sa fréquence de survenue est pour le moment indéterminée et les cas de pancréatite ont été enregistrés en post-commercialisation. Ces pancréatites ont été le plus souvent résolutive après arrêt du traitement par gliptine, mais quelques cas de pancréatite nécrosante et/ou hémorragique, voire fatale, ont été enregistrés. En Mars 2012, le RCP de l'ONGLYZA® avait été modifié afin d'y faire figurer ce risque, suite à l'enregistrement de cas de pancréatites aiguës sous saxagliptine.

La HAS et l'ANSM insistent sur l'importance de prendre en compte ce risque de pancréatite. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique : une douleur abdominale intense et persistante. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par inhibiteur de la DPP-IV doit être arrêté.

Des études complémentaires aux données actuellement disponibles sont nécessaires pour déterminer si les thérapies basées sur le GLP-1 peuvent être directement incriminées dans la survenue de pancréatites ou de cancers du pancréas chez l'Homme.

D'après une notification de l'ANSM de Mars 2013, les résultats d'une nouvelle étude sont en cours d'évaluation par les autorités de santé européennes.

Cette étude a été réalisée par Butler et coll. à partir de l'examen d'un petit nombre d'échantillons pancréatiques, prélevés chez des donneurs d'organes présentant ou non un diabète et dont le décès résulte d'une autre cause que le diabète. L'autopsie a porté sur 8 sujets diabétiques recevant une thérapie basée sur les incrétines, 12 sujets également diabétiques, mais traités sans incrétines, et 14 contrôles non diabétiques.

Dans le premier groupe, une augmentation de la masse pancréatique de l'ordre de 40% a été constatée. Cette augmentation de masse s'accompagne d'augmentations significatives de la prolifération des cellules exocrines, et des images dysplasiques.

Plus frappant encore : la masse de cellules bêta, réduite d'environ 60% chez les sujets diabétiques du second groupe, était augmentée d'un facteur 6 chez les sujets traités par incrétines. L'hyperplasie des cellules endocrines est par ailleurs significativement plus fréquente chez les sujets traités par incrétines.

Enfin, des microadénomes pancréatiques ont été caractérisés chez 3 des 8 sujets traités par incrétines, ainsi qu'une tumeur neuroendocrine.

Ces résultats suggèrent donc une augmentation du risque de pancréatite et de modifications cellulaires précancéreuses (appelées métaplasies des canaux pancréatiques), chez les patients présentant un DT2 traités par les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-IV.

Dans l'attente des conclusions de l'analyse européenne, l'ANSM indique que les recommandations d'utilisation de ces médicaments ne sont pas modifiées et que les patients ne doivent pas arrêter leur traitement. Une collecte de données relatives à la sécurité des médicaments antidiabétiques est actuellement mise en œuvre à travers 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 incrétines autorisées avant 2011.

Il semble également important d'étudier l'impact sur le pancréas d'un traitement par inhibiteur de la DPP-IV en absence de metformine (qui a un effet protecteur vis à vis du cancer du pancréas) avant d'envisager une généralisation des monothérapies par gliptine.

Il n'est pas à exclure que les gliptines, par leurs effets immuno-modulateurs, augmentent le risque cancéreux, tous cancers confondus. L'inhibition de la DPP-IV pourrait diminuer « l'immuno-surveillance » et ainsi promouvoir le développement de tumeurs en permettant la déclaration de cancers préalablement contenus par un système immunitaire intact.



## CONCLUSION

---

Plus de cinq années se sont écoulées depuis que les premiers inhibiteurs de la DPP-IV sont venus enrichir l'arsenal thérapeutique antidiabétique. Ils constituaient alors une innovation par leur mécanisme d'action original ciblant l'axe des incrélines.

Aujourd'hui, leur principal avantage semble être leur facilité de manipulation : ils s'administrent en une à deux prise(s) orale(s) quotidienne(s), indifféremment du moment des repas. De plus, ils présentent une marge thérapeutique large, sont peu impliqués dans la survenue d'interactions médicamenteuses et n'exposent pas au risque d'hypoglycémie, contrairement aux sulfamides hypoglycémiant.

Cette manipulation sécurisée les rend particulièrement attractifs pour les patients âgés, d'autant plus qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette tranche de population. Les insuffisants rénaux peuvent également bénéficier d'un traitement par inhibiteur de la DPP-IV, sous réserve cette fois-ci d'une adaptation des doses.

Pour les patients, la facilité d'emploi offerte par les gliptines, à laquelle il faut ajouter leur bonne tolérance à court terme et leur effet neutre sur le poids, constituent autant de points positifs qui ne peuvent que favoriser une bonne observance du traitement antidiabétique, celui-ci étant souvent contraignant et parfois rejeté.

Cependant, ces qualités ne doivent pas occulter les points d'ombre qui persistent sur l'implication des inhibiteurs de la DPP-IV dans la survenue d'effets secondaires graves : infections, pancréatites et processus cancéreux. Pour le moment, aucune étude à grande échelle n'a permis d'affirmer ou d'infirmer la responsabilité des gliptines dans ces événements, mais les données alarmantes ont tendance à se multiplier depuis plusieurs mois. Les inhibiteurs de la DPP-IV sont actuellement l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen et de l'étude européenne SAFEGUARD, dont les résultats sont très attendus. Cependant, arriver à une conclusion tranchée sur la sécurité des gliptines nécessitera sans doute de nombreuses années de recul sur un large éventail de personnes, ce qui implique d'exposer des patients à des traitements dont il est aujourd'hui impossible de garantir l'innocuité.

Ces risques doivent être mis en balance avec les bénéfices apportés par les inhibiteurs de la DPP-IV. La baisse de l'HbA1c qu'ils induisent est moins importante que celle obtenue avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. De plus, les données d'efficacité actuellement disponibles pour les gliptines portent uniquement sur les paramètres glycémiques courants (glycémies et HbA1c), sans aucune preuve de leur efficacité à diminuer la morbi-mortalité du diabétique à long terme. Il est donc judicieux et plus prudent de continuer à privilégier, autant que possible, les traitements par metformine et/ou sulfamides hypoglycémiant.

Néanmoins, les points noirs qui ternissent actuellement l'image des inhibiteurs de la DPP-IV ne doivent pas amener à leur renvoi direct au banc des médicaments à bannir définitivement. En effet, le diabète de type 2 est une maladie hétérogène et évolutive. Les données des études d'efficacité et de sécurité sont peut être bien éloignées des difficultés concrètes auxquelles sont confrontés praticiens et patients dans la prise en charge de la maladie. Il ne faut pas oublier que le diabète de type 2 est une pathologie chronique qui expose à de graves complications, et que pour certains patients, un inhibiteur de la DPP-IV pourrait être le bienvenu pour ramener les glycémies à des valeurs plus basses. Les gliptines permettent une diminution de l'HbA1c d'autant plus prononcée que le niveau de base est



élevé. Chez un patient pour lequel les ADO plus anciens sont insuffisants seuls, contre-indiqués ou encore mal tolérés, il peut être licite de faire un essai thérapeutique avec un inhibiteur de la DPP-IV. Celui-ci pourra être continué s'il est efficace chez ce patient, c'est à dire, s'il permet une diminution de l'HbA1c supérieure à 0,5% au bout de 6 mois.

En conclusion, les inhibiteurs de la DPP-IV viennent compléter l'arsenal thérapeutique antidiabétique mais ne doivent pas se substituer aux ADO plus anciens qui ont prouvé leur efficacité et leur sécurité à long terme.

Aujourd'hui nous manquons encore de recul sur les gliptines. Les études sur leur tolérance mais aussi sur leur capacité à diminuer la morbi-mortalité du diabétique doivent être renforcées. Elles permettront peut être de faire basculer plus franchement d'un côté la balance bénéfices-risques des inhibiteurs de la DPP-IV.

## Bibliographie

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.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
<http://ansm.sante.fr/>

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, Williams-Herman D, Goldstein BJ. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin in monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13:160-8.

Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman D. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-7.

Association Canadienne du Diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association Canadienne du Diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1):S59-S64, "Pharmacothérapie du diabète de type 2".

[http://www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG\\_FR.pdf](http://www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG_FR.pdf)

Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhana MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154(9):602-13.

Blicklé JF. Tolérance clinique et biologique des inhibiteurs de la DPP-4. *Médecine des maladies métaboliques* 2008; (Suppl 1):S50-S52.

Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2012; 107(4):620-6.

Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30:890-5.

Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl Peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54(3):516-23.

Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. 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 Mar 22. [Epub ahead of print]

Buysschaert M (A). "Le diabète de type 2 et le syndrome métabolique" in Diabétologie clinique. 4ème édition. Éditions De Boeck Université 2011.

Buysschaert M (B). "Traitement du Diabète de type 1, Les effets secondaires" in Diabétologie clinique. 4ème édition. Éditions De Boeck Université 2011.

Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006; 26(4):725-37.

Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P, Foretia D, McAlexander L, Sinha T, Does MD, Brown NJ. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(2):403-8.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. 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; 29:2638-43.

Chemblink : <http://www.chemblink.com/>

Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-77.

Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24 week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007; 39:218-23.

Dorosz. Guide pratique des médicaments. 29ème édition. Maloine 2010.

Dorosz. Guide pratique des médicaments. 31ème édition. Maloine 2012.

Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with Glucagon-Like Peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-6.

Emanuelli C, Grady EF, Madeddu P, Figini M, Bunnett NW, Parisi D, Regoli D, Geppetti P. Acute ACE inhibition causes plasma extravasation in mice that is mediated by bradykinin and substance P. *Hypertension* 1998; 31(6):1299-304.

ENTRED 2007-2010 : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, étude entre 2007 et 2010. Disponible sur le site Internet de l'Institut national de veille sanitaire: <http://www.invs.sante.fr/>

Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metabol* 2011; 13:594-603.

Fabre P. "CXCR4 : Un anticorps contre le récepteur membranaire couplé aux protéines G". Disponible sur le site Internet du centre d'immunologie Pierre Fabre: [http://www.cipf.com/public/cipf/html/fr/our\\_projects/project.php](http://www.cipf.com/public/cipf/html/fr/our_projects/project.php)

Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M. A systematic Assessment of Cardiovascular Outcomes in the Saxagliptin Drug Development Program for Type 2 Diabetes. *Postgraduate Medicine* 2010; 122(3):16-27.

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8):1979-87.

Grimaldi A (A), Jacqueminet S, Heurtier A, Bosquet F, Masseboeuf N, Halbron M, Sachon C. "Les principes de la diététique du diabète non insulino-dépendant" in Guide pratique du diabète. 3ème édition. Masson 2005.

Grimaldi A (B), Jacqueminet S, Heurtier A, Bosquet F, Masseboeuf N, Halbron M, Sachon C. "Exercice physique et diabète non insulino-dépendant" in Guide pratique du diabète. 3ème édition. Masson 2005.

Grimaldi A. Traité de Diabétologie. 2ème édition. Médecine-France Flammarion 2009.

Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, Pinto LC, Rodrigues TC, Azevedo MJ. 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.

Halter C, Böhme P, Ziegler O, Guerci B. Effets cardiovasculaires du GLP-1: des données expérimentales aux conséquences thérapeutiques des incrétinomimétiques. *Médecine des maladies métaboliques* 2010; 4(4):407-17.

HAS : Haute Autorité de Santé  
<http://www.has-sante.fr/>

Havre PA, Abe M, Urasaki Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. The role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in cancer. *Frontiers in Bioscience* 2008; 13:1634-45.

Just-medical. "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". Disponible en ligne: <http://www.just-medical.de/medreport.cfm?ID=3965&language=2>

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. 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. doi: 10.1136/bmj.e1369.

Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(6):394-403.

Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CHS. Dipeptidyl peptidase IV inhibition with MK0431 improves islet graft survival in diabetic NOD mice partially via T-cell modulation. *Diabetes* 2009; 58(3):641-51.

Lankas GR, Leiting B, Sinha Roy R, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, Chan CC, Edmondson S et coll. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition for the Treatment of Type 2

Diabetes. Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54:2988-93.

Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137:482-8.

Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl Peptidase-4 (CD26): Knowing the Function before Inhibiting the Enzyme. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16:2943-51.

Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, Butler AE, Butler PC. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:1604-15.

Maxicours. Structure de l'insuline. Disponible en ligne: <http://www.maxicours.com/soutien-scolaire/svt/1re-s/15905.html>

Miller SA, St-Onge EL. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40:1336-43.

Monnier L (A), Colette C. "Définitions et classification des états diabétiques" in *Diabétologie*. Elsevier Masson 2010.

Monnier L (B), Colette C. "Désordres glycémiques dans les états diabétiques" in *Diabétologie*. Elsevier Masson 2010.

Monnier L (C), Colette C. "Surveillance glycémique dans les états diabétiques: présent et futur" in *Diabétologie*. Elsevier Masson 2010.

Monnier L (D), Fontbonne A. "Épidémiologie des états diabétiques" in *Diabétologie*. Elsevier Masson 2010.

NICE. Type 2 diabetes : newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. NICE short clinical guideline 87, 2009. Disponible en ligne: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>

OMS. Aide-mémoire N°312, 2013. Disponible en ligne: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>

Perlemuter L (A), Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. "Métabolisme des substances énergétiques" in *Diabète et maladies métaboliques*. 4ème édition. Masson 2003.

Perlemuter L (B), Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. "Métabolisme des substances énergétiques" in *Diabète et maladies métaboliques*. 4ème édition. Masson 2003.

Perlemuter L (C), Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. "Système hyperglycémiant" in *Diabète et maladies métaboliques*. 4ème édition. Masson 2003.

Pharmacorama : <http://www.pharmacorama.com/>

Prescrire. Saxagliptine: tuberculoses. *Prescrire* 2012; 32(347):670.

Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A clinical practice guideline from American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156(3):218-31.

Quevauvilliers J. "lymphocyte" in Dictionnaire Médical avec atlas anatomique. 6ème édition. Elsevier Masson.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(11):2564-71.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2):CD006739. doi: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.

Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and BICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160(1-2):8-19.

Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptine: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(6):485-94.

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* 2010; 88(2):125-31.

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):249-62.

Vidal. Le Dictionnaire. 85ème, 88ème et 89ème éditions. 2009, 2012 et 2013.

Virally M, Kevorkian J-P, Guillausseau P-J. Incrétines, incrétonomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4: homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008; 20(9):453-61.

Waeber B, Buclin T, Grouzmann E. Angio-œdème sous inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de la dipeptidyl-peptidase-4. *Revue Médicale Suisse* 2010; 6(231):28-31.

Wens J. Recommandations de Bonne Pratique « Diabète sucré de type 2 ». Publiées en 2007 et disponibles sur [www.rmlnamurois.be/DocumentsRML/RBP\\_Diabete2.pdf](http://www.rmlnamurois.be/DocumentsRML/RBP_Diabete2.pdf)

Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, Musser BJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptine in clinical studies : a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2010 Apr 22;10:7. doi: 10.1186/1472-6823-10-7.

Yang YX. Do diabetes drugs modify the risk of pancreatic cancer? *Gastroenterology* 2009; 137:412-30.

Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, Mehl U, Brunner S, David R, Fisher R, Krieg L, Hirsch

E. Synergy between CD26/DPP-IV Inhibition and G-CSF Improves Cardiac Function after Acute Myocardial Infarction. *Cell Stem Cell* 2009; 4(4):313-23.



## Résumé de la thèse

Le diabète de type 2 est une pathologie en pleine expansion mondiale. Son caractère chronique et la gravité des complications qu'il peut entraîner justifient sa prise en charge étroite. Celle-ci s'appuie sur des mesures hygiéno-diététiques, auxquelles peuvent s'ajouter un ou plusieurs médicaments antidiabétiques.

Disponibles depuis la fin des années 2000, les inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-IV ou gliptines sont les antidiabétiques oraux les plus récents. Ils améliorent le profil glycémique en empêchant l'inactivation des incrétines, permettant ainsi une stimulation de la sécrétion d'insuline. Ils sont faciles à manipuler, induisent moins d'hypoglycémies que les sulfamides hypoglycémiants, moins de troubles digestifs que la metformine et ont un effet neutre sur le poids.

Cependant, ces qualités sont ternies par plusieurs limites : les inhibiteurs de la DPP-IV ne permettent qu'une baisse modérée de l'HbA1c, inférieure à celle obtenue avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants, et ils pourraient être impliqués dans la survenue d'effets secondaires graves, à type de pancréatites, infections et processus cancéreux.

Ce manque de recul justifie de ne pas hisser les gliptines en haut de la pyramide des médicaments antidiabétiques à privilégier. Des études approfondies sur leur sécurité et leur efficacité à long terme sont indispensables pour leur attribuer une place plus précise dans la prise en charge du diabète de type 2, ou bien les écarter définitivement de la panoplie thérapeutique.

## Mots - clés

inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-IV

-

gliptine

-

diabète de type 2

-

stratégie thérapeutique

-

effets secondaires

Nom-Prénom de l'étudiant : CINGAL Maud

Président du jury : Mme Isabelle DUBUS

Date de soutenance de la thèse : le 07 Juin 2013

Mention : .....

VU, le Président du jury,

VU, le Directeur de la Section Pharmacie  
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de ROUEN,

## RESUME

Le diabète de type 2 est une pathologie en pleine expansion mondiale. Son caractère chronique et la gravité des complications qu'il peut entraîner justifient sa prise en charge étroite. Celle-ci s'appuie sur des mesures hygiéno-diététiques, auxquelles peuvent s'ajouter un ou plusieurs médicaments antidiabétiques.

Disponibles depuis la fin des années 2000, les inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-IV ou gliptines sont les antidiabétiques oraux les plus récents. Ils améliorent le profil glycémique en empêchant l'inactivation des incrétines, permettant ainsi une stimulation de la sécrétion d'insuline. Ils sont faciles à manipuler, induisent moins d'hypoglycémies que les sulfamides hypoglycémiants, moins de troubles digestifs que la metformine et ont un effet neutre sur le poids.

Cependant, ces qualités sont ternies par plusieurs limites : les inhibiteurs de la DPP-IV ne permettent qu'une baisse modérée de l'HbA1c, inférieure à celle obtenue avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants, et ils pourraient être impliqués dans la survenue d'effets secondaires graves, à type de pancréatites, infections et processus cancéreux.

Ce manque de recul justifie de ne pas hisser les gliptines en haut de la pyramide des médicaments antidiabétiques à privilégier. Des études approfondies sur leur sécurité et leur efficacité à long terme sont indispensables pour leur attribuer une place plus précise dans la prise en charge du diabète de type 2, ou bien les écarter définitivement de la panoplie thérapeutique.

## MOTS – CLES

inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-IV

-

gliptine

-

diabète de type 2

-

stratégie thérapeutique

-

effets secondaires