

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diabétiques de type 2 suivis en médecine générale : séquences de traitements et évolution du poids et de l'HbA1c.

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2019
à 16h00 au pôle recherche

Par Léna Boullenger

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Monique ROMON

Madame le Professeur Pierrette PERIMENIS

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

| | |
|----------------|---|
| ADO | Anti Diabétiques Oraux |
| ADA | <i>American Diabetes Association</i> |
| AGIs | <i>Alpha glucosidase inhibitors</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> (voir IMC) |
| CCAM | Classification commune des actes médicaux |
| CIP | Code Identifiant de Présentation |
| DPP4 | Dipeptidyl peptidase 4 |
| DPP4-I | <i>Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors</i> |
| EASD | <i>European Association for the Study of Diabetes</i> |
| GAJ | Glycémie à jeun |
| GIP | <i>Glucose dependant Insulinotropic Peptide</i> |
| GLP-1 | <i>Glucagon Like Peptide-1</i> |
| GLP1-RA | <i>Glucagon-like peptide-1 receptor agonists</i> |
| GPP | Glycémie post prandiale |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HbA1c | Hémoglobine Glyquée |
| HDL | <i>High Density Lipoproteins</i> |
| IAG | Inhibiteurs de l'alpha glucosidase |
| IDF | <i>International Diabetes Fédération</i> |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| LDL | <i>Low Density Lipoproteins</i> |
| MHD | <i>Mesures hygiéno-diététiques</i> |
| OAD | <i>Oral Anti Diabetic</i> |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |

| | |
|--------------|--|
| RCV | Risque cardiovasculaire |
| SGLT2 | Co-transporteur sodium glucose de type 2 |
| SU | Sulfamides |
| SUs | <i>Sulfonylureas</i> |
| TG | Triglycérides |
| TZD | Thiazolidinediones |
| TZDs | <i>Thiazolidinediones</i> |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |

Sommaire

| | |
|---|----|
| Avertissement | 2 |
| Remerciements | 3 |
| Sigles | 9 |
| Sommaire..... | 11 |
| Préambule..... | 14 |
| Introduction | 15 |
| 1 Le diabète | 15 |
| 1.1 Définition | 15 |
| 1.2 Physiopathologie | 15 |
| 1.2.1 L'insulinorésistance | 17 |
| 1.2.2 L'insulinodéficience..... | 19 |
| 1.3 Epidémiologie du diabète | 21 |
| 1.4 Evolution | 22 |
| 1.4.1 Complications macro vasculaires..... | 22 |
| 1.4.2 Complications micro vasculaires..... | 23 |
| 2 Les différents traitements | 23 |
| 2.1 Les antidiabétiques oraux..... | 23 |
| 2.1.1 Les Biguanides | 24 |
| 2.1.2 Les Inhibiteurs des alpha-glucosidases | 25 |
| 2.1.3 Les Sulfamides hypoglycémiants | 26 |
| 2.1.4 Les Glinides | 27 |
| 2.1.5 Les Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) | 27 |
| 2.1.6 Les Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 | 29 |
| 2.2 Les Analogues de la GLP-1..... | 29 |
| 2.2.1 Mécanisme d'action | 29 |
| 2.2.2 Pharmacocinétique | 30 |
| 2.2.3 Effets secondaires | 30 |
| 2.2.4 Contre-indications..... | 30 |
| 2.3 Stratégie thérapeutique | 30 |
| 3 Le suivi des diabétiques de type 2 | 31 |
| 3.1 Taux de prescription des différents traitements et évolution | 31 |
| 3.2 Suivi du poids..... | 32 |

| | | |
|--------------------------|---|----|
| 3.2.1 | Intérêt du suivi | 32 |
| 3.2.2 | Evolution connue | 32 |
| 3.3 | Suivi de l'Hémoglobine glyquée ou HbA1c | 33 |
| 3.3.1 | Définition de l'Hémoglobine glyquée (glycated hemoglobin) | 33 |
| 3.3.2 | Intérêt du suivi | 33 |
| 3.3.3 | Evolution connue | 34 |
| 3.4 | Cas particulier des inhibiteurs de la DPP4..... | 35 |
| 3.4.1 | Efficacité | 35 |
| 3.4.2 | Pérennité | 36 |
| 3.4.3 | Tolérance..... | 36 |
| 3.4.4 | Facteurs d'efficacité | 37 |
| 3.4.5 | Utilisation dans des populations spécifiques | 38 |
| 3.4.6 | Aspects médico-économiques | 38 |
| 4 | Objectif..... | 39 |
| Article en Anglais | | 40 |
| 1 | Introduction | 40 |
| 1.1 | Background | 40 |
| 1.2 | Treatment sequences..... | 40 |
| 1.3 | HbA1c monitoring..... | 40 |
| 1.4 | Weight monitoring | 41 |
| 1.5 | Objective | 41 |
| 2 | Material and methods..... | 41 |
| 2.1 | Design and setting..... | 41 |
| 2.2 | Patients and data | 42 |
| 2.3 | Method | 42 |
| 2.4 | Statistical analysis | 42 |
| 3 | Results | 43 |
| 3.1 | Flowchart | 43 |
| 3.2 | Patients at the inclusion | 44 |
| 3.3 | Complete follow up..... | 45 |
| 3.4 | Detailed treatment sequences (n=1030)..... | 46 |
| 3.5 | Aggregated treatment sequences (n= 557) | 46 |
| 3.6 | Weight variations..... | 48 |
| 3.7 | HbA1c variations | 50 |
| 4 | Discussion..... | 51 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1 | Summary and discussion of the results | 51 |
| 4.1.1 | The current trend in the use of type 2 diabetes treatments. | 52 |
| 4.1.2 | The follow-up of the diabetic patients: frequency of HbA1c measurements, frequency of weight measurements..... | 52 |
| 4.1.3 | The path of a diabetic patient (age of discovery of diabetes, initiation of a first anti-diabetic treatment, transition to insulin) and follow of the evolution of weight and HbA1c under different treatments..... | 52 |
| 4.1.4 | Discussion of the results | 53 |
| 4.2 | Discussion of the method | 54 |
| | Discussion en Français | 55 |
| 1 | Résumé et discussion des résultats | 55 |
| 1.1 | Tendance actuelle dans l'utilisation des traitements antidiabétiques | 55 |
| 1.2 | Suivi du patient diabétique : Fréquence des dosages d'HbA1c et des mesures de poids..... | 55 |
| 1.3 | Parcours du patient diabétique et évolution du poids et de l'HbA1c..... | 56 |
| 1.3.1 | Evolution sous mesures hygiéno-diététiques | 56 |
| 1.3.2 | Evolution sous ADO..... | 56 |
| 1.3.3 | Evolution sous insuline | 57 |
| 1.3.4 | Discussion des résultats | 57 |
| 2 | Discussion de la méthode | 57 |
| | Liste des tables | 59 |
| | Liste des figures | 60 |
| | Références..... | 61 |
| | Annexe 1 : Description des études | 70 |

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'un projet de publication d'article international en Anglais. Le présent document suit donc le plan suivant :

- Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs :
 - o Présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique.
 - o Présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais.
- L'abstract en Anglais, tel qu'il a été soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en Anglais, tel qu'il a été soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en Français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en Anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en Anglais et en Français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Le diabète

1.1 Définition

Selon la HAS, le diabète de type 2 est défini par [1].

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0mmol/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) quelle que soit l'heure de la mesure
- 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 (critères proposés par l'OMS)

Le diabète de type 2 est défini de deux façons par « Diabète de type 2 » ou « Diabète non-insulino-dépendant ». Le terme diabète non insulino-dépendant a été abandonné pour diabète de type 2, car si au moment du diagnostic et pendant au moins une décennie l'insulinothérapie n'est pas nécessaire au traitement, celle-ci au contraire, est souvent indispensable ou très utile (diabète insulino-requérant ou insulino-nécessitant) après plusieurs années d'évolution, du fait d'une insulino-pénie progressive et inéluctable.

En Anglais, on retrouve différents termes pour le définir : « type 2 diabetes » ou « diabetes mellitus » (qui signifie diabète sucré). Parfois on retrouve aussi « type 2 diabetes mellitus ». Ces termes sont également retrouvés dans les articles médicaux.

1.2 Physiopathologie

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement (la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, et la sédentarité) (Figure 1).

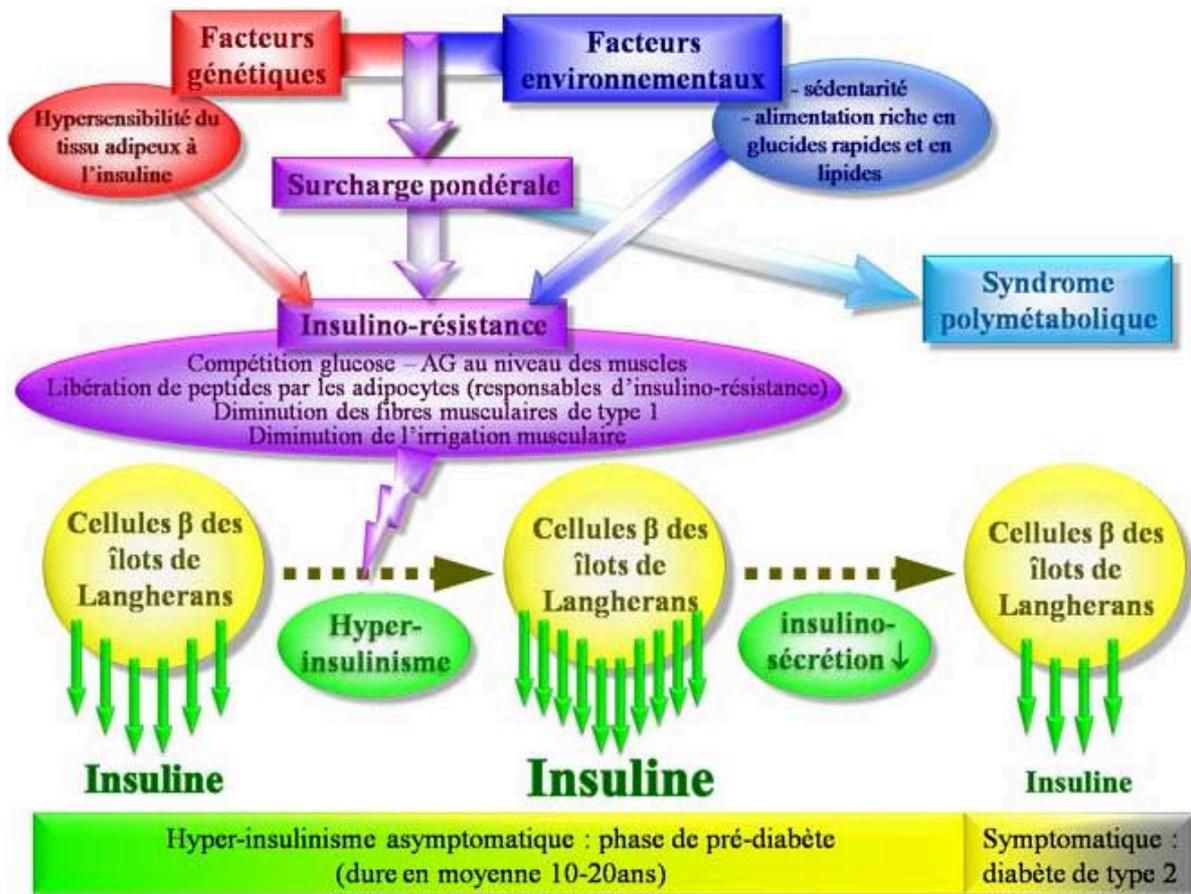


Figure 1. Physiopathologie du diabète (d'après [2])

L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie (Figure 2).

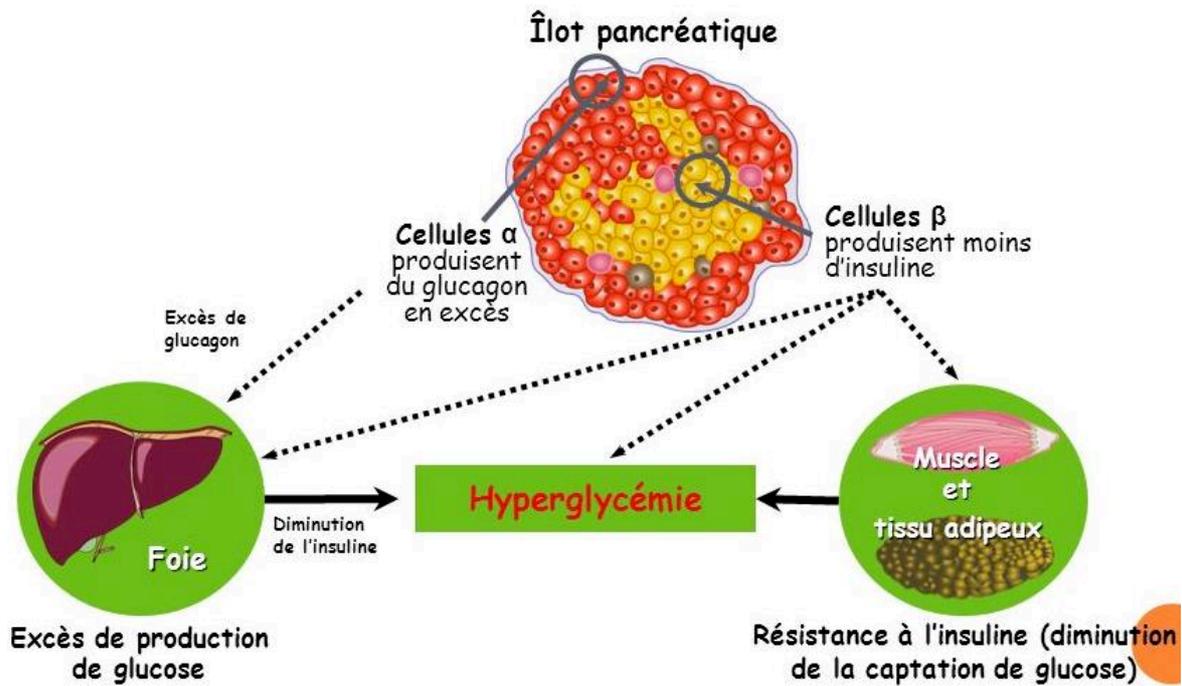


Figure 2. Diminution de l'insulino-sensibilité et de l'insulinosécrétion (d'après [3])

1.2.1 L'insulinorésistance

1.2.1.1 Mécanisme de l'insulinorésistance

Plusieurs facteurs favorisent cette insulinorésistance :

- Le **terrain génétique** joue un rôle puisqu'on retrouve cette insulinorésistance chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants.
- Sur le **plan métabolique**, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique.

L'insulinorésistance se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique (Figure 3) :

- **Insulinorésistance périphérique :**

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

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

L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie postprandiale.

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'Acétyl-CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

La correction de l'hyperglycémie permet d'améliorer, au moins partiellement cette situation d'insulinorésistance, ce qui signifie que l'hyperglycémie en elle-même accentue l'insulinorésistance.

- **Insulinorésistance hépatique :**

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun.

Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil sensor » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à faire augmenter la glycémie.

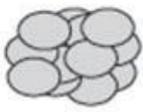
| Type d'insulinorésistance | Lieu | Conséquences |
|---------------------------------|---|---|
| Insulinorésistance périphérique |  | - ↗ lipolyse - ↘ captage et utilisation du glucose |
| |  | - ↘ clairance des TG - ↘ captage et utilisation du glucose |
| Insulinorésistance hépatique |  | - ↗ production du glucose - ↗ synthèse des VLDL |

Figure 3. Insulinorésistance (d'après [4])

1.2.1.2 Facteurs cliniques d'insulinorésistance

Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont :

- **L'obésité de type androïde :**

Le tissu adipeux androïde (de type masculin, localisé à la partie supérieure du corps) est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. Cette topographie androïde avec surcharge adipeuse

viscérale serait favorisée entre autre par une augmentation du tonus sympathique et par l'hyperinsulinisme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplié par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition des graisses différentes.

- **La sédentarité :**

Elle multiplie le risque de diabète par 2.

- **Un facteur génétique :**

L'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide, plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendrait de facteurs hormonaux et environnementaux : le stress, l'alcool, le tabagisme, favorisent la topographie androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.

- **L'âge**

L'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

1.2.2 L'insulinodéficiencia

Il existe deux types d'anomalies :

1.2.2.1 Anomalies cinétiques et quantitatives

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule bêta pancréatique. La réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- Une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus.
- Une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes.

Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement.

Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résultent, restent dans tous les cas insuffisants par rapport à l'hyperglycémie. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyper-glucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie (Figure 4).

De plus, l'hyperglycémie aggrave le déficit de l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulinorésistance, notamment par l'élévation du seuil du « glucose sensor » des cellules bêta.

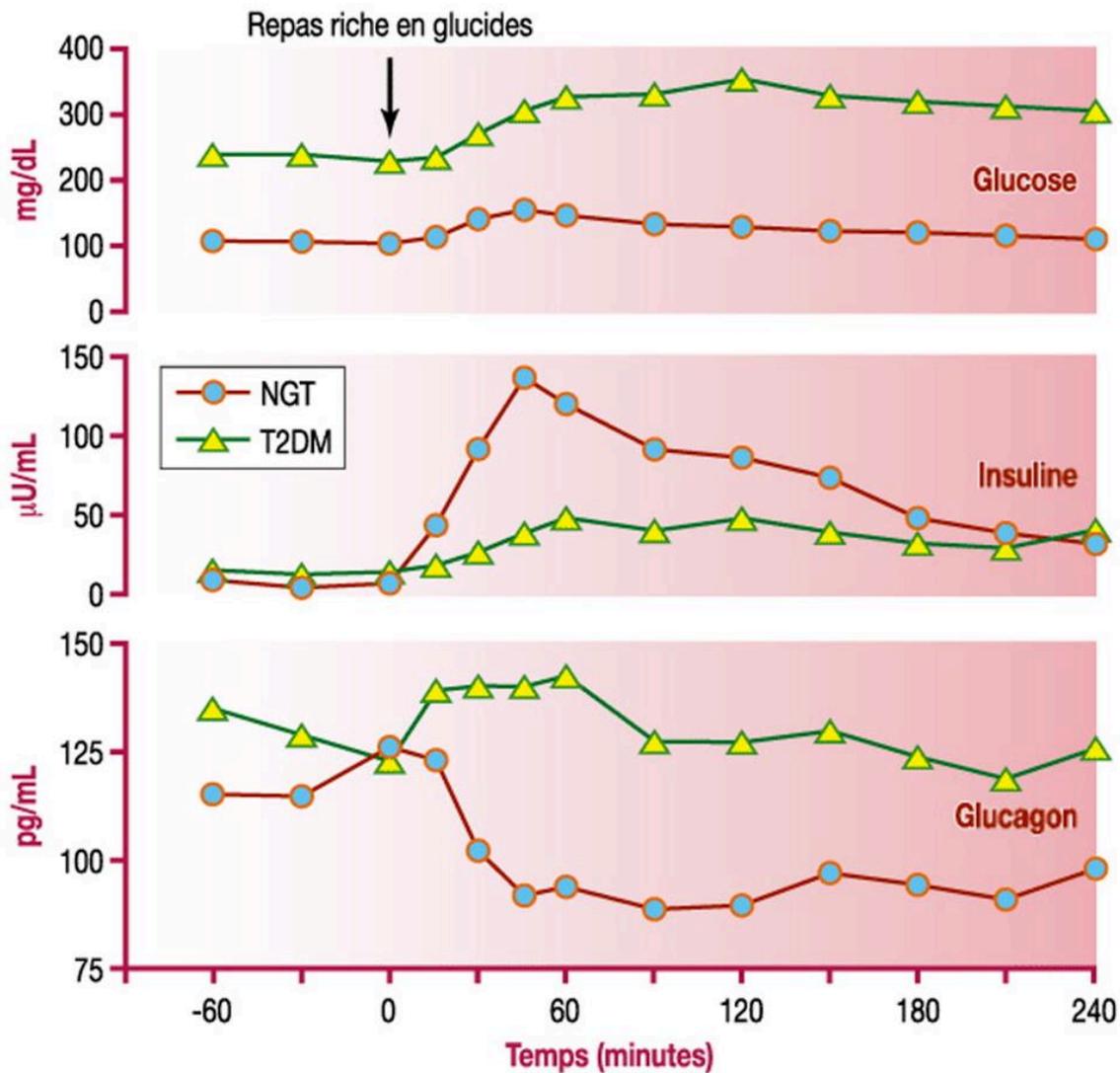


Figure 4. Comparaison des variations de la glycémie, de l'insulinémie et de la glucagonémie entre le sujet sain et le sujet diabétique de type 2 (d'après [5])

1.2.2.2 Anomalies qualitatives

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une pro-hormone nommée pro-insuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normo-glycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (pro-insuline et molécules intermédiaires) moins de 5%.

Il existe chez tous les patients diabétiques de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- La diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%)
- L'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%).

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulinopénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie.

1.3 Epidémiologie du diabète

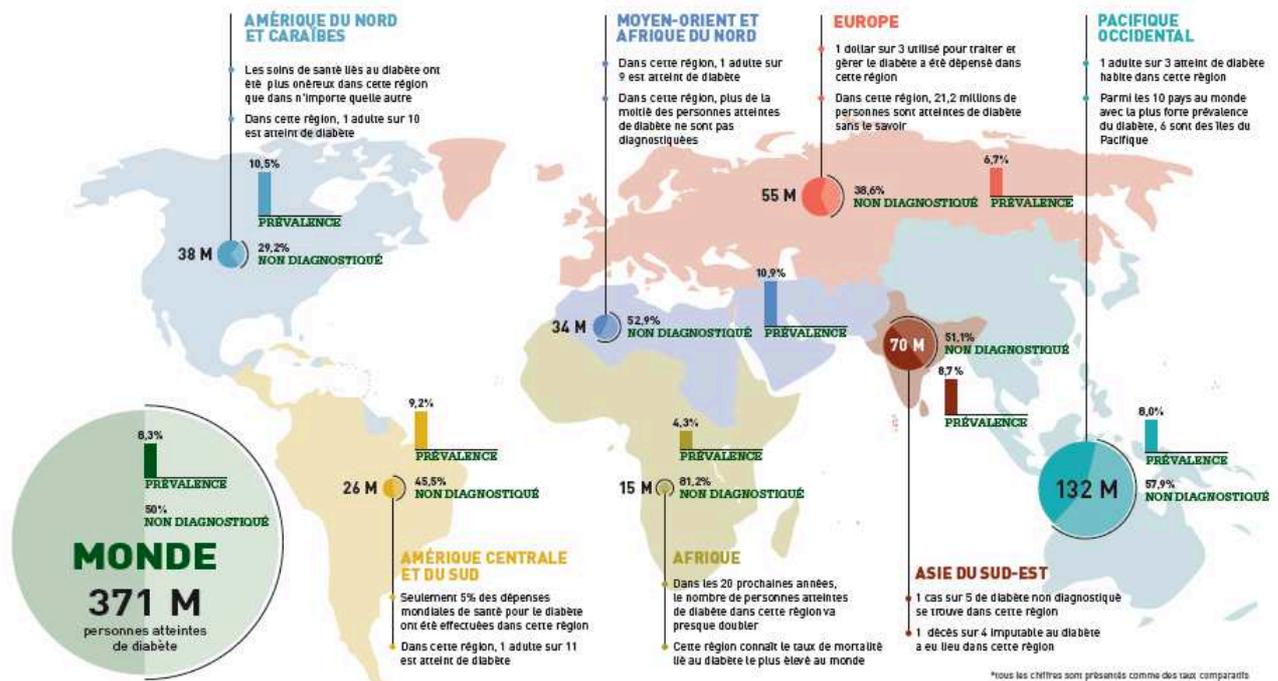


Figure 5. Atlas du diabète de la fédération internationale du diabète (d'après [6])

Le diabète est une maladie mondialement répandue (Figure 5).

Le diabète de type 2 est de loin le type de diabète le plus fréquent (environ 90% des diabètes connus) et pose un important problème de santé publique.

En effet, la prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité. De plus, la prévalence du diabète de type 2 est sous-estimée car cette anomalie glycémique asymptomatique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté.

En Europe, on estime qu'il y a entre 20 et 60 millions de diabétiques, soit une prévalence de l'ordre de 5%.

En France, la prévalence du diabète varie de 3% à 8% soit 2 à 5 millions de patients diabétiques, dont plus de 85% de diabétiques type 2.

Dans le monde, il y a entre 300 et 400 millions de diabétiques. La prévalence a doublé depuis 1980. Les données épidémiologiques internationales montrent des disparités importantes entre les différents pays et ethnies étudiés concernant la prévalence du diabète de type 2. Par contre, elles témoignent uniformément d'une augmentation considérable de la fréquence du diabète de type 2 dans les pays industrialisés ou en voie de développement.

Certaines populations présentent une susceptibilité plus importante que d'autres au diabète de type 2. Cette prédisposition, dont les bases génétiques sont encore inconnues, se révèle généralement lors du passage d'une alimentation traditionnelle à une alimentation riche en graisses et sucres rapides. Les indiens Pima (Arizona, USA) présentent la prévalence la plus élevée, les populations des îles du Pacifique Sud sont aussi parmi les plus touchées.

L'incidence du diabète de type 2 augmente avec l'âge chez l'homme comme chez la femme. La fréquence du diabète de type 2 est de 16,5% après 65 ans et atteint 26% si l'on considère la population de plus de 85 ans. Par ailleurs, l'augmentation de la prévalence de l'obésité infantile dans les pays industrialisés ou en voie de développement, se traduit actuellement par une progression constante de la fréquence du diabète de type 2 survenant dès l'enfance.

Le diabète représente un coût financier important en raison du taux élevé de complications dégénératives.

1.4 Evolution

Le diabète de type 2 entraîne de nombreuses complications invalidantes, d'autant plus redoutables qu'il n'existe pas ou très peu de signes cliniques au début de la maladie (Figure 6).

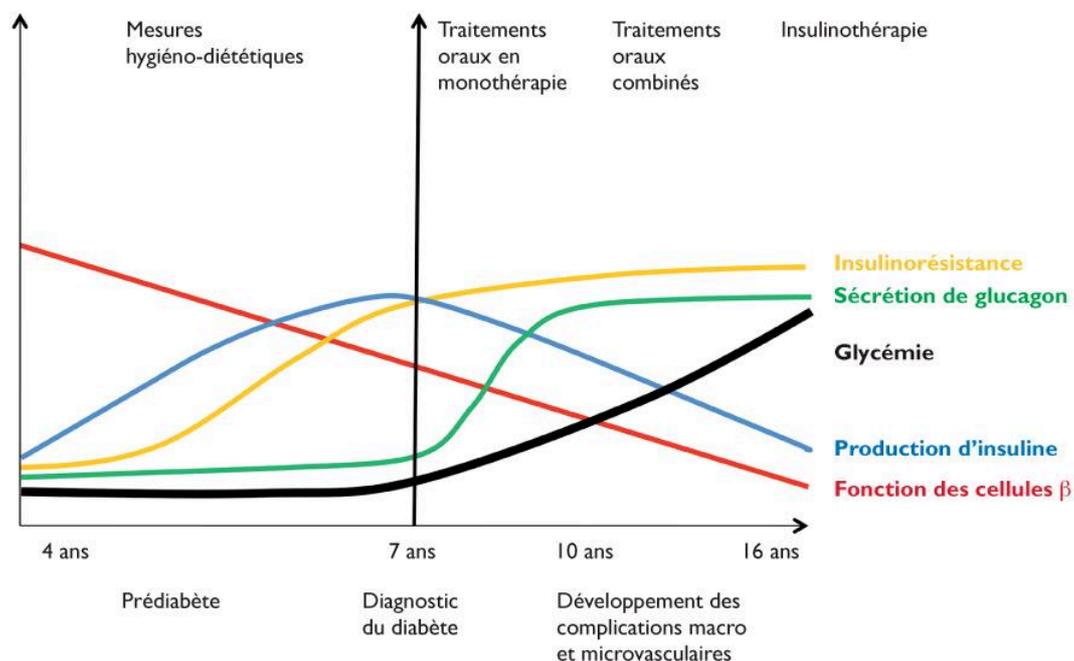


Figure 6. Evolution du diabète de type 2 (d'après [7])

1.4.1 Complications macro vasculaires

Le diabète est associé à une athérosclérose apparaissant généralement de manière précoce. Elle est source notamment d'insuffisance coronarienne et d'artérite des membres inférieurs. La corrélation entre le degré de l'hyperglycémie et la sévérité de la macro-angiopathie est moins forte que dans le cas des micro-angiopathies car entrent aussi en jeu les autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'HTA et les dyslipidémies.

Le diabète est la deuxième cause d'accidents cardio-vasculaires en multipliant par 5 le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Le diabète est la première cause d'amputation avec 8000 cas par an en France (soit 5 à 10 % des diabétiques subiront un jour une amputation d'orteil, de pied ou de jambe, et 80% d'entre eux sont des diabétiques de type 2).

1.4.2 Complications micro vasculaires

La micro-angiopathie, qui s'exprime par une rétinopathie et une néphropathie, est principalement due à l'hyperglycémie chronique. Il existe une corrélation étroite entre la sévérité des complications, le degré de l'hyperglycémie et la durée du diabète.

Après 20 ans de diabète, la rétinopathie est présente chez 90% des diabétiques et le diabète reste la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays développés.

En multipliant par 9 le risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale, 25% des cas de maladies rénales lui sont imputables. Treize pour cent des dialysés en France sont diabétiques tandis que ce taux dépasse 30 % aux Etats Unis.

La survenue d'une néphropathie est un marqueur de mauvais pronostic, augmentant de manière très importante le risque de maladie cardiovasculaire.

Les neuropathies, souvent classées dans les micro-angiopathies, sont aussi très fréquentes (80 % des diabétiques dont la durée de la maladie est supérieure à 15 ans). Si seuls les critères cliniques sont retenus, la prévalence des neuropathies varie de 25 à 50 % chez les diabétiques de type 1, et semble environ deux fois plus faible chez les types 2.

2 Les différents traitements

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce et globale. Les objectifs généraux du traitement sont d'obtenir une normo glycémie mais aussi de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire qui sont souvent associés.

La lutte active contre la sédentarité ainsi que le régime alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète de type 2.

Si malgré le respect de ces mesures hygiéno-diététiques (MHD) le diabète n'est pas contrôlé, un traitement médicamenteux sera nécessaire. Il faudra alors débiter un traitement par antidiabétique oral en monothérapie puis en bi- ou trithérapie ou adjoindre un traitement par analogue de la GLP-1 en alternative à l'insuline.

2.1 Les antidiabétiques oraux

L'action anti-hyperglycémiant des antidiabétiques peut être obtenue par différents mécanismes (Figure 7).

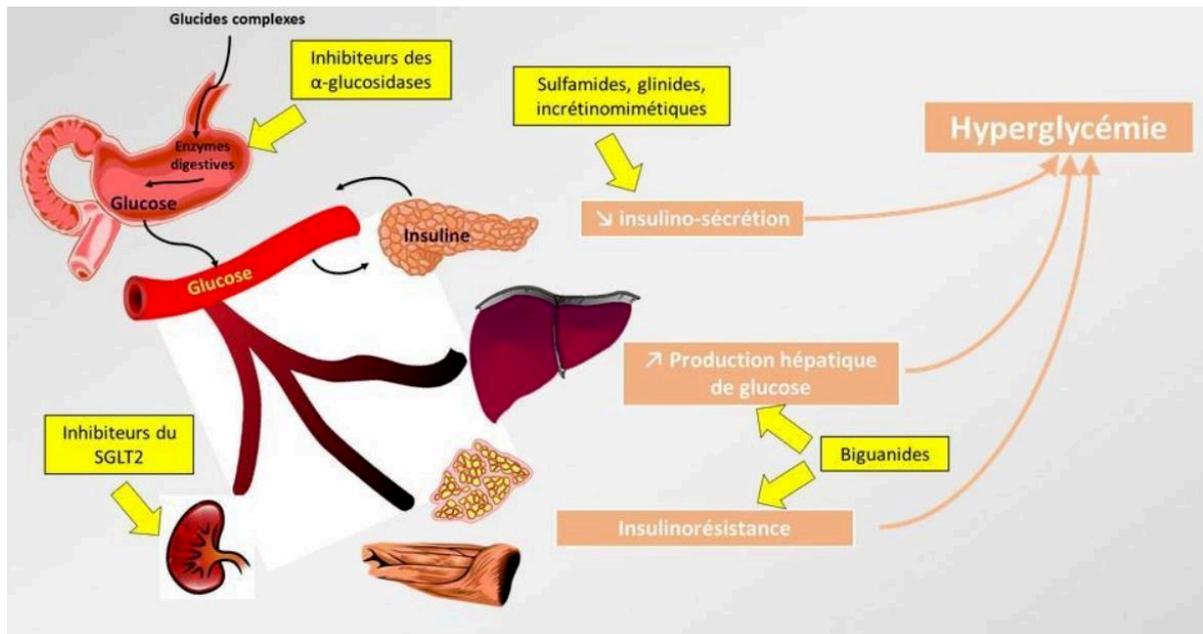


Figure 7. Mécanismes d'action des différents traitements (d'après [8])

2.1.1 Les Biguanides

La metformine est le seul représentant de la classe. Elle est indiquée en première intention.

2.1.1.1 Mécanisme d'action

Elle est insulino-sensibilisateur et non insulino-sécréteur.

Elle présente différents types d'actions (Figure 8) :

- Diminue la production hépatique de glucose (inhibe la néoglucogenèse et la glycogénolyse)
- Favorise la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline)
- Retarde l'absorption intestinale de glucose
- Augmente la phosphorylation du récepteur à l'insuline et augmente l'activité du transport du glucose insulino-sensible.

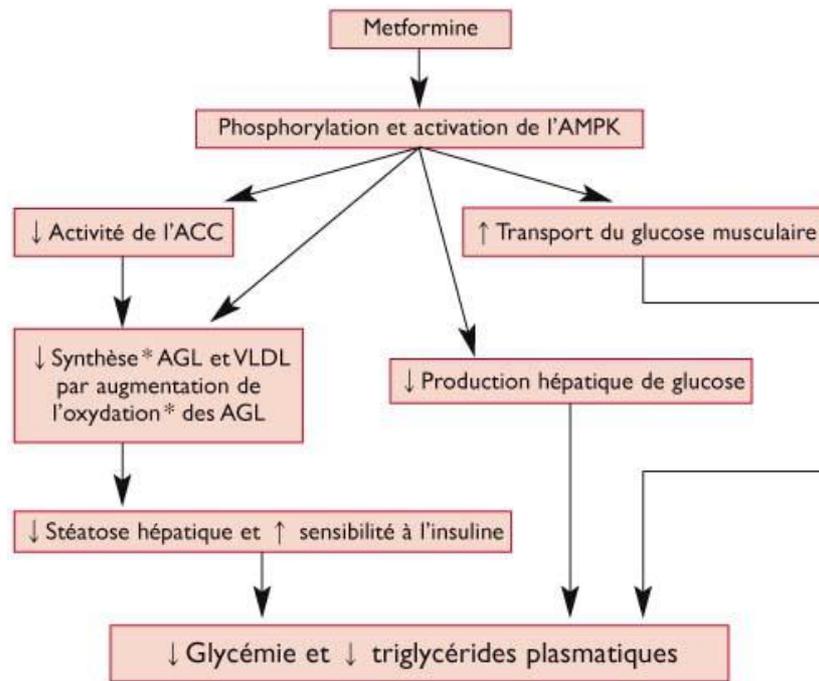


Figure 8. Mécanisme d'action de la metformine (d'après [9])

2.1.1.2 Pharmacocinétique

La biodisponibilité orale de la metformine est de 50-60%. La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. Elle n'est pas métabolisée et est éliminée sous forme active par la voie rénale (50-85% en 24h).

2.1.1.3 Effets indésirables

Les effets indésirables sont :

- Acidose lactique par inhibition de la néoglucogenèse hépatique. Elle est favorisée par l'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire (hypoxie cellulaire).
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit. Ils sont fréquents lors de l'instauration mais limités si on augmente progressivement des doses et si la prise se fait au cours des repas
- Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et neuropathies [10].
- Goût métallique

2.1.1.4 Contre-indications

Elle présente quelques contre-indications :

- Pathologies entraînant une hypoxie tissulaire.
- Insuffisance rénale et pathologies susceptibles d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave, état de choc, produits de contraste iodés et autres médicaments qui peuvent augmenter les risques d'insuffisance rénale...)
- Insuffisance hépatocellulaire, alcoolisme.
- Allaitement, grossesse.

2.1.2 Les Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ils sont représentés par l'Acarbose et le Miglitol.

2.1.2.1 Mécanisme d'action

L'acarbose est un pseudo-tétrасaccharide d'origine bactérienne qui agit par inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidases intestinales (enzymes de la bordure en brosse des entérocytes qui hydrolysent les poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels que le glucose et le fructose).

Il diminue donc l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme.

Le miglitol est un pseudo-monosaccharide qui présente le même mécanisme d'action et réduit également la glycémie à jeun.

Ils diminuent donc l'absorption intestinale de glucose.

2.1.2.2 Pharmacocinétique

L'acarbose est très peu absorbé (biodisponibilité orale 1%). L'élimination des métabolites inactifs se fait par voie urinaire et fécale.

Le miglitol lui est complètement absorbé, il n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangé par voie rénale.

2.1.2.3 Effets indésirables

Ils sont dus à la fermentation bactérienne des hydrates de carbones dans le colon et dépendent donc du régime alimentaire : flatulences, météorisme, diarrhées, douleurs abdominales [11]. Ils diminuent au cours du traitement.

2.1.2.4 Contre-indications

Les différentes contre-indications sont :

- Maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, antécédents de syndromes occlusifs.
- Insuffisances rénales sévères uniquement (en raison de leur faible absorption et de leur métabolisme digestif, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez l'insuffisant rénal).
- Grossesse, allaitement.

2.1.3 Les Sulfamides hypoglycémiantes

Ils sont nombreux sur le marché (exemples : glimépiride, gliclazide...).

2.1.3.1 Mécanisme d'action

Ils bloquent les canaux potassiques ATP dépendants des cellules β des îlots de Langerhans, ce qui génère un afflux calcique dans les cellules provoquant une libération d'insuline.

2.1.3.2 Pharmacocinétique

L'absorption digestive est complète avec une forte liaison aux protéines plasmatiques d'où un risque de déplacement et donc de surdosage. Le métabolisme est hépatique avec une élimination rénale principalement et biliaire pour certains.

2.1.3.3 Effets indésirables

Ils présentent différents effets indésirables :

- L'hypoglycémie est le principal effet secondaire (multiplication du risque par 5 [12])
Les sulfamides doivent donc être pris juste avant ou pendant un repas.
Différentes interactions peuvent majorer ce risque d'hypoglycémie notamment les IEC qui diminuent l'excrétion des sulfamides, le miconazole et le fluconazole qui potentialisent l'action hypoglycémiant, les AINS, les AVK et les fibrates qui modifient la biodisponibilité des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques.
- Prise de poids
- Hépatites cholestatiques (rares)
- Troubles digestifs

2.1.3.4 Contre-indications

Les principales contre-indications sont :

- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Alcoolisme
- Grossesse et allaitement
- Association au miconazole

2.1.4 Les Glinides

Le Répaglinide est le seul commercialisé.

2.1.4.1 Mécanisme d'action

C'est un dérivé de l'acide carbamoyleméthyl-benzoïque qui se fixe sur les mêmes récepteurs que les sulfamides. Il a cependant une demi-vie plus courte que les sulfamides ce qui limite les risques d'hypoglycémie.

2.1.4.2 Pharmacocinétique

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide, la biodisponibilité est proche de 60%. Leur demi-vie est courte et leur liaison aux protéines plasmatiques est forte. Il est essentiellement transformé par le CYP2C8. L'élimination est principalement biliaire.

2.1.4.3 Effets indésirables

Les effets indésirables sont :

- Rares hypoglycémies (majorées lors de l'association à la metformine)
- Troubles gastro-intestinaux.

2.1.4.4 Contre-indications

Les contre-indications sont :

- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et allaitement

2.1.5 Les Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)

Cinq inhibiteurs de la DPP4 sont disponibles dans le monde [alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine (bien que la vildagliptine ne soit pas commercialisée aux États-Unis / Canada)], tandis que d'autres ont une distribution

géographique plus limitée (anagliptine, évogliptine, gemigliptine, oméigliptine, ténégliptine, trélagliptine, actuellement disponibles uniquement au Japon et/ou en Corée).

2.1.5.1 Mécanisme d'action

Ces médicaments inhibent la DPP4 (hormone qui inactive le GLP-1 et le GIP).

L'augmentation du GLP-1 et du GIP provoque une diminution de la sécrétion de glucagon et l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ces deux actions se font de manière gluco-dépendante et agissent donc essentiellement sur la glycémie postprandiale.

Ils présentent donc des actions complémentaires à celles de la metformine et peuvent être utilisés en association (Figure 9).

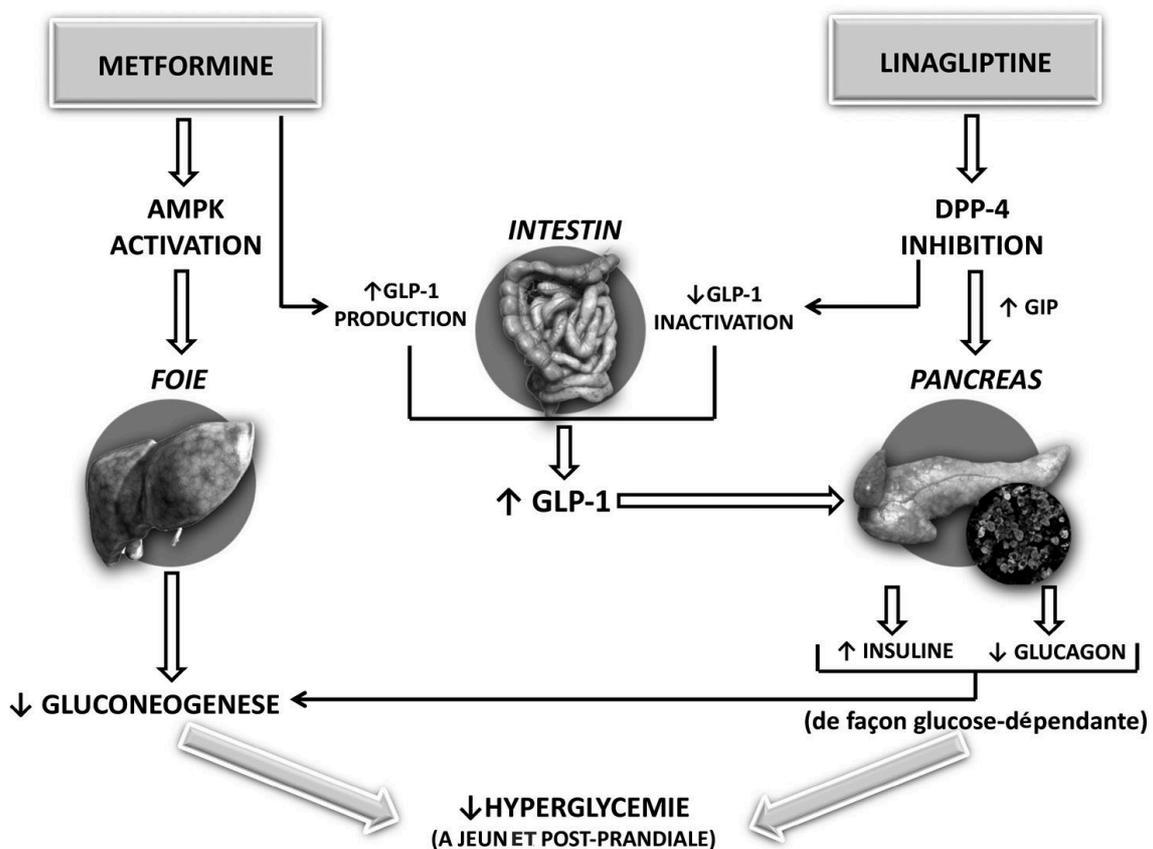


Figure 9. Actions complémentaires de la metformine et d'un Inhibiteur de la DPP4 (d'après [13])

2.1.5.2 Pharmacocinétique

Ils sont métabolisés par voie hépatique et sont principalement éliminés par le rein.

2.1.5.3 Effets indésirables

Les différents effets indésirables sont :

- Troubles digestifs
- Infections de voies respiratoires hautes
- Troubles musculo-squelettiques

2.1.5.4 Contre-indications

Ils ne sont contre-indiqués que lors de la Grossesse et l'Allaitement.

2.1.6 Les Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2

C'est une nouvelle classe dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Plusieurs médicaments de cette classe ont obtenu l'AMM, mais ne sont pas encore remboursés en France (exemples : dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine).

2.1.6.1 Mécanisme d'action

Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Ils entraînent donc une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg.

2.1.6.2 Effets indésirables

Les effets indésirables sont :

- Un risque potentiellement majoré de cancer du sein et de la vessie d'après une récente étude [14]
- Une augmentation du risque d'infections urogénitales (infections urinaires basses, balanites et vulvovaginite) [15,16]

2.1.6.3 Contre-indications

Ils ne présentent pas de contre-indications mais ne doivent pas être utilisés chez les patients insuffisants rénaux car ils sont inefficaces.

Il n'y a pas de données chez la femme enceinte.

2.2 Les Analogues de la GLP-1

Plusieurs analogues sont actuellement sur le marché (exemples : exénatide, liraglutide, dulaglutide)

2.2.1 Mécanisme d'action

L'effet incrétine est la libération par l'intestin, suite à l'arrivée du bol alimentaire, de facteurs qui augmentent la réponse sécrétoire d'insuline lorsque la glycémie est élevée.

Les deux facteurs sont le « glucagon like peptide » (GLP) et le « glucose dependent insulinotropic peptide » (GIP). Ils sont issus du clivage d'une pro-hormone : le pro-glucagon.

Ils fonctionnent par différents effets :

- Stimulent la sécrétion d'insuline de façon dépendante de la glycémie,
- Réduisent les taux circulants de glucagon,
- Exercent un effet anorexigène (action sur les récepteurs hypothalamiques),
- Ralentissent la vidange gastrique,
- Préservent les cellules B pancréatiques,
- Augmentent la synthèse de l'insuline.

Les analogues de la GLP-1 augmentent l'activité GLP-1.

2.2.2 Pharmacocinétique

Ils sont administrés par voie sous-cutanée. Le nombre d'injections nécessaires varie selon la molécule (de deux injections quotidiennes à une injection hebdomadaire).

2.2.3 Effets secondaires

- Nausées, vomissements, diarrhées essentiellement durant les premiers mois [17,18].
- En ralentissant la vidange gastrique ils sont susceptibles de diminuer l'absorption de certains médicaments (antibiotiques, IPP, AVK...)
- Légère diminution de la tension artérielle sous liraglutide [19]

2.2.4 Contre-indications

- Insuffisance rénale
- Grossesse, Allaitement

2.3 Stratégie thérapeutique

De nombreuses stratégies thérapeutiques sont proposées selon différents référentiels (Figure 10, Figure 11).

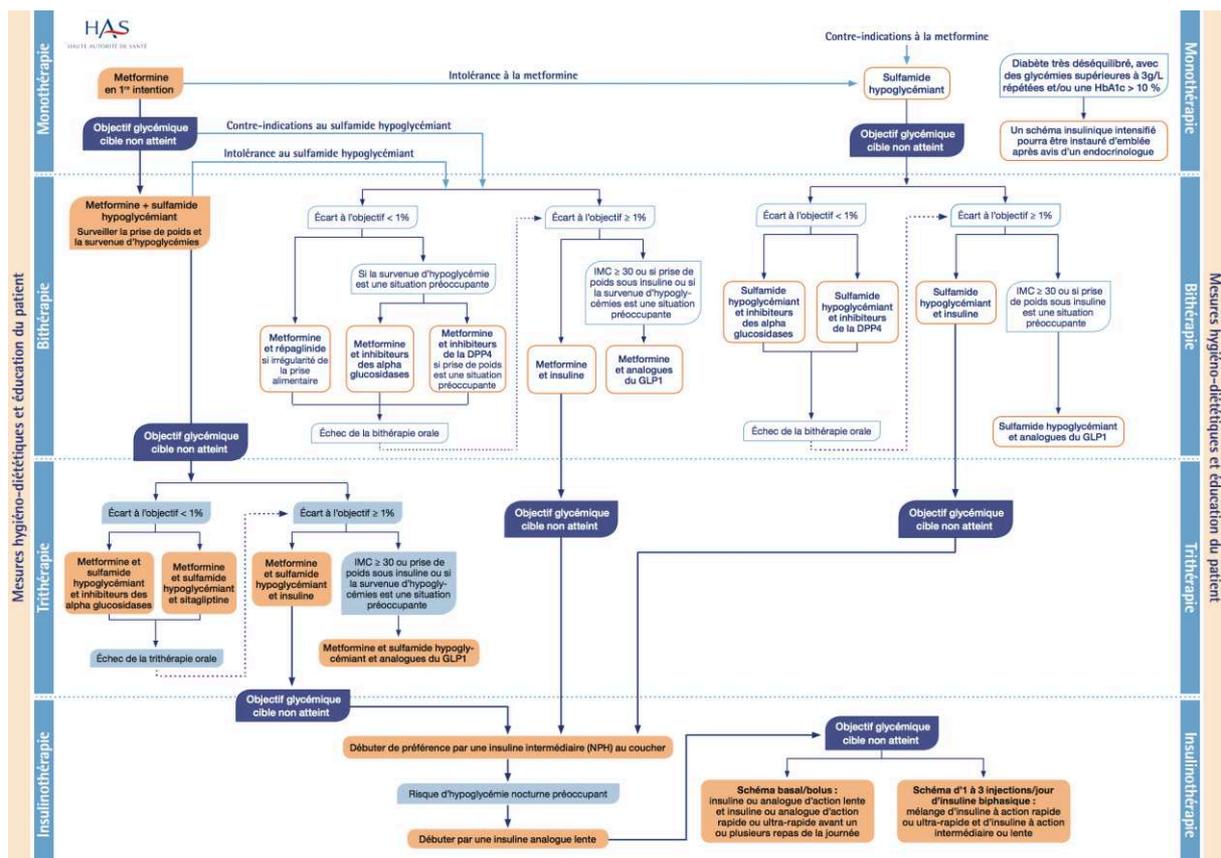


Figure 10. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 (source : HAS [20])

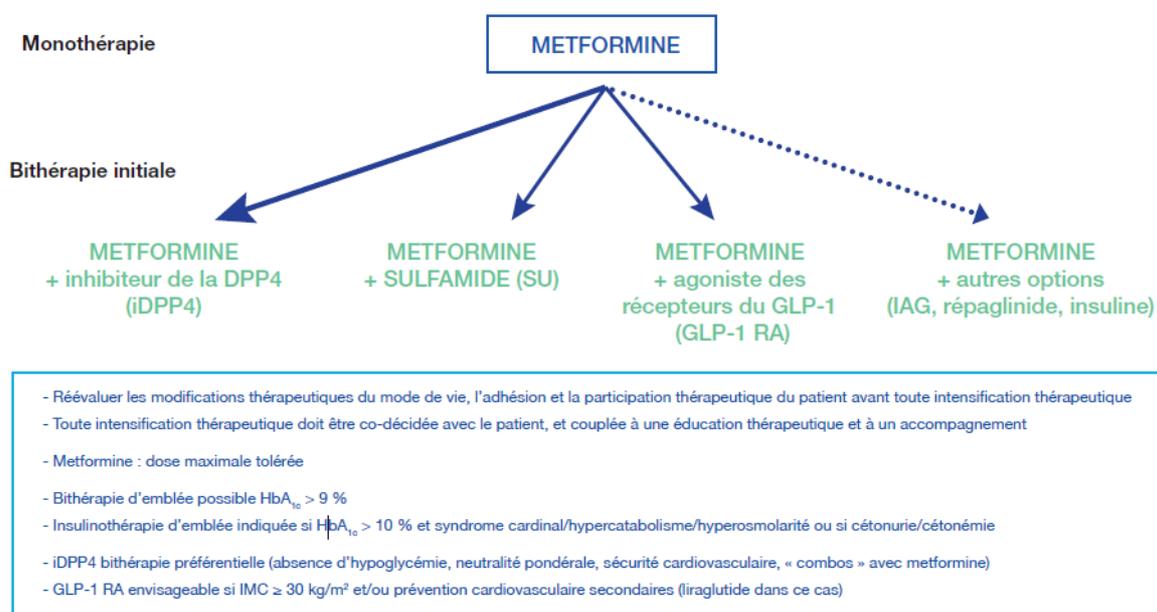


Figure 11. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 (source : SFD [21])

3 Le suivi des diabétiques de type 2

La surveillance médicale du patient diabétique vise à suivre l'évolution de la maladie, évaluer l'efficacité et la bonne tolérance des soins et s'assurer d'une prise en charge optimale.

Dans cette section nous verrons les principaux médicaments utilisés, ainsi que l'évolution du poids et de l'HbA1c sous ces traitements, en se concentrant d'avantage sur les inhibiteurs de la DPP4.

3.1 Taux de prescription des différents traitements et évolution

De nombreuses études se sont intéressées à la tendance actuelle dans l'utilisation des traitements du diabète de type 2.

L'utilisation de la metformine en première intention augmente (47,6 à 53,5% de 2006 à 2013 [22], 60 à 77% de 2005 à 2016 [23]).

L'utilisation des sulfamides diminue (38,8 à 30,8% de 2006 à 2013 [22], 20 à 8% en première intention de 2005 à 2016 [23]) mais ils restent le deuxième médicament le plus prescrit.

L'utilisation des thiazolidinediones diminue elle aussi (28,5 à 5,6 % de 2006 à 2013 [22]). Ils ont été retirés du marché en France en 2011.

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP4 ne fait qu'augmenter (0,4 à 21% de 2005 à 2016 [23], 0,5 à 14,9% de 2006 à 2013 [22]) de même pour l'insuline (7 à 17 % de 2005 à 2016 [23], 17 à 23% de 2006 à 2013 [22]). Dans le groupe des 75 ans et plus, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4-I) sont devenus les médicaments les plus fréquemment prescrits (49,1% en 2013) [24].

L'utilisation des inhibiteurs de l'alpha glucosidase diminue [24]. Celle des glinides reste stable et celle des agonistes du GLP-1 reste marginale dans les études de 2013 [24].

Au cours d'un suivi moyen de 3-4 ans après la mise en place de la metformine, 48% ont initié un deuxième ADO à un taux moyen d'HbA1c de 8,4% [23].

Le délai moyen d'initiation de l'insuline était légèrement plus long dans le groupe inhibiteur de la DPP4 en deuxième intention (7,1 ans) et dans le groupe analogue du GLP-1 (6,6 ans) que dans le groupe sulfamides (6,3 ans) [23].

3.2 Suivi du poids

3.2.1 Intérêt du suivi

Bien contrôler le diabète expose à la prise de poids pour différentes raisons :

- Equilibrer le diabète limite les pertes caloriques induites par la glycosurie
- De nombreux médicaments entraînent une prise de poids.
- Les hypoglycémies sous certains médicaments par voie orale et sous insuline entraînent une prise de poids en raison des prises de glucides en collation pour normaliser le taux de sucre dans le sang.

Et pourtant l'obésité est un facteur de risque de diabète et l'amaigrissement semble freiner l'évolution vers le diabète (une perte de poids $\geq 3\%$ est associée à un meilleur contrôle glycémique chez les patients nouvellement traités pour le diabète de type 2 [25]). En effet, la graisse viscérale exerce un effet néfaste au niveau du foie induisant une insulino-résistance.

L'obésité est, par ailleurs, associée à une diminution de l'activité physique, à une majoration du risque cardiovasculaire, et peut favoriser l'émergence d'autres complications somatiques directement liées au surpoids (hypertension, syndrome d'apnée du sommeil, dyslipidémie...). Une augmentation de l'indice de masse corporelle est également associée à une diminution de l'image corporelle et de la qualité de vie. Enfin, la prise de poids associée aux antidiabétiques oraux serait un des éléments favorisant la mauvaise compliance des patients diabétiques à leur traitement.

3.2.2 Evolution connue

3.2.2.1 Sous Biguanides

La metformine n'entraîne pas de prise de poids [9]. Chez des patients obèses récemment diagnostiqués une perte de 2,3 kg a même été retrouvée [26].

3.2.2.2 Sous Sulfamides

Les sulfamides entraînent une prise de poids variable selon les études : 1,1 kg [27], 4 kg à 6 mois [28]. Mais celle-ci n'est pas retrouvée dans toutes les études [29,30].

3.2.2.3 Sous Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

L'acarbose n'entraîne pas de prise de poids [31] et entrainerait même une perte de poids de 1,9 kg selon les études [32].

3.2.2.4 Sous Glinides

Les Glinides entraînent une prise de poids d'environ 1.7 kg sur une période de 12 à 52 semaines [33].

3.2.2.5 Sous Analogue de la GLP-1

Les traitements antidiabétiques qui semblent les plus efficaces sur la perte de poids sont les agonistes du GLP-1 [34].

Sous exénatide, le poids corporel diminue de façon continue sur la durée du suivi, avec une réduction moyenne de -2,1 kg, -3,0 kg et -4,9 kg à 3, 6 et 9 mois. Plus le poids initial est élevé, plus la perte pondérale est grande lors de l'évaluation finale [18]. Il entraîne une baisse du poids de 5,79 kg dans une population de patients obèses récemment diagnostiqués [26].

En association à la metformine, on retrouve une perte de poids de 2,5kg et 1 kg associé à un sulfamide [17].

Le liraglutide induit une perte de poids d'environ 3kg [19].

On retrouve une baisse de l'IMC de 0,87kg/ m² en moyenne sous analogue de la GLP-1 mais il ne semble pas y avoir d'avantages par rapport aux sulfamides dans les populations ayant un IMC initial faible. [35]

3.2.2.6 Sous Inhibiteurs du SGLT-2

La perte de poids induite par l'inhibiteur du SGLT-2 semble augmenter progressivement avec la durée du traitement [36]. Une perte de 2 % du poids a été retrouvée [16], ou - 1,85 kg [15].

3.2.2.7 Sous Insuline

Le poids sous insuline augmente de 7.5 +/- 2,7 kg en 4 ans [37] ou d'environ 10 kg [38] selon les différentes études.

L'insuline qui a les meilleurs avantages en terme de poids est l'insuline détémir [34].

Selon une étude, le traitement par pompe à insuline ambulatoire apparaît comme une alternative intéressante lors de l'échec d'une insulinothérapie optimisée avec une prise de poids faible à deux ans (+ 1,1 kg) [39].

3.3 Suivi de l'Hémoglobine glyquée ou HbA1c

3.3.1 Définition de l'Hémoglobine glyquée (glycated hemoglobin)

La glycation non enzymatique désigne la fixation lente et irréversible de glucose sur les groupements aminés libres des protéines. Dans l'HbA1c, la réaction est caractérisée par la fixation de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A. L'hémoglobine A, qui représente plus de 95% de l'hémoglobine adulte, subit une réaction non enzymatique de glycation pour former l'hémoglobine A1 dont la quantité est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges.

3.3.2 Intérêt du suivi

L'atteinte précoce du taux d'HbA1c au sein de la cible glycémique est un déterminant de la longévité glycémique à long terme du DT2, tout comme des niveaux plus élevés

d'éducation, d'activité physique et d'activité des cellules pancréatiques Béta (HOMA- β) [40].

En 2010, l'American Diabetes association (ADA) a approuvé l'utilisation de l'HbA1c comme outil diagnostique pour le diabète et le pré-diabète, basé sur les recommandations d'un panel d'experts internationaux incluant des représentants de l'ADA, de l'International Diabetes fédération (IDF) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Son dosage fournit un index de la concentration glycémique moyenne des deux ou trois mois précédents. Le coefficient intra-individuel de variation de l'HbA1c est beaucoup plus faible que celui de la glycémie à jeun ; de plus il n'y a pas de nécessité d'être à jeun lors du prélèvement sanguin. La valeur prédictive de l'HbA1c dans le risque de développement de complications cardio-vasculaires à long terme a été démontrée par le Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) dans le cas du diabète de type 1, et par l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dans le cas du diabète de type 2 (une diminution de l'HbA1c de 1 % permettait de réduire respectivement de 30 % et 15 % la survenue des complications micro- et macro-vasculaires sur 10 ans).

Cependant le contrôle glycémique intensif chez les patients atteints de diabète de type 2 mal contrôlé ou chez les personnes âgées à risque cardiovasculaire élevé n'a eu aucun effet significatif sur les taux d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès ou de complications micro-vasculaires (à l'exception de la progression de l'albuminurie), d'où les objectifs d'HbA1c qui diffèrent selon le profil du patient [41,42]

L'HbA1c est largement utilisée pour le contrôle glycémique des patients diabétiques afin de vérifier l'efficacité des traitements et d'évaluer l'impact des interventions thérapeutiques sur les complications diabétiques.

3.3.3 Evolution connue

3.3.3.1 Sous Biguanides

La metformine entraîne une baisse de l'HbA1c moyenne de 1 à 2% [9]. Chez des patients obèses récemment diagnostiqués, une baisse de l'HbA1c de 1,44 % a été retrouvée [26].

3.3.3.2 Sous Sulfamides

Les sulfamides entraînent une diminution du taux d'HbA1c variable selon les études : de 0,42% à 12 semaines [30] ; 1,2-1,9 % [43] ; 1,5 % [29].

3.3.3.3 Sous Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

L'acarbose entraîne une diminution de l'HbA1c de 0,5 à 1% [31] : 0,7% à 3 mois (quand il est ajouté à un sulfamide) [11], 0,7 % (chez patients sous insuline insuffisamment contrôlés) [37], 1,3 % [32] et 0,9 % [44] selon les études.

3.3.3.4 Sous Glinides

Les Glinides entraînent une baisse de l'HbA1c de 0.8% [45].

3.3.3.5 Sous Analogues du GLP-1

L'exénatide entraîne une diminution du taux d'HbA1c de -1,3%, -1,4% et -1,5% à 3, 6 et 9 mois) [18]. En association à la metformine, l'HbA1c baisse de 0,9% [17] et 1 % en

association à un sulfamide [17]. Chez une population obèse présentant un diabète de type 2 récemment diagnostiqué, l'HbA1c a diminué de 2,8% avec un taux de base à 9,11% [26].

Le liraglutide réduit le taux d'HbA1c de 1,12 à 1,33% [19], 0,86 % dans une autre étude avec une réduction plus importante pour la sous-population latino-hispanique [46].

Ni la durée du diabète ni le poids initial n'influencent la réponse métabolique. La réduction du taux d'HbA1c à 6 mois est d'autant plus grande que la valeur initiale est élevée : -0,5% pour une valeur de base <8%, -1,4% pour un taux de 8-10% et -2,4% pour une valeur >10% [18].

3.3.3.6 Sous Inhibiteurs du SGLT-2

Les inhibiteurs du SGLT-2 ont montré une efficacité sur la réduction de l'HbA1c de 0,63%, 0,66% et 0,60% à 12, 24, et 52 semaines [36] ; 0,66%[16], 0,79% [15] dans d'autres études.

3.3.3.7 Sous Insuline

L'insuline est instaurée à 11+/- 8 ans, lorsque l'HbA1c est de 9,5+/-1,9% et l'IMC de 29,3+/- 6.2kg/m² [47]

L'HbA1c après 4 ans diminue à 7,6+/- 1% de façon similaire avec différents schémas (insuline basale seule, insuline prandiale seule, insuline basale/prandiale...) [47]. Une baisse de 1,5 % à 5 ans est retrouvée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par sulfamides [38].

Moins de 20% des patients présentent des hypoglycémies [47].

Selon une étude, le traitement par pompe à insuline ambulatoire apparaît comme une alternative intéressante lors de l'échec d'une insulinothérapie optimisée, avec une amélioration franche de l'HbA1c (-1,2 %) et prolongée, et avec une réduction franche des hypoglycémies et de la dose d'insuline (-25 %) nécessaire à l'équilibre [39].

3.4 Cas particulier des inhibiteurs de la DPP4

3.4.1 Efficacité

Les inhibiteurs de la DPP4 sont de façon générale efficaces sur la baisse de l'HbA1c.

L'HbA1c a diminué de 0,57 % [48], 0,77% [49], 0,8 % [50], 0,61% à 0,84% [51] sous sitagliptine en comparaison à un placebo.

En comparaison à un traitement par sulfamides, la baisse initiale de l'HbA1c est moins importante, cependant l'efficacité est similaire dans le temps [48,52,53] voire plus importante [54].

La vildagliptine a entraîné une baisse de l'HbA1c à 12 mois de 1,19% [55], 0,8 % [56].

Ils ont été étudiés en association à différents traitements.

En association à un traitement par pioglitazone, l'HbA1c a diminué de 0,7% [57,58] avec un taux d'HbA1c cible < 7% de 45,4% avec la sitagliptine comparé à 23% avec le placebo [58].

La sitagliptine en association à la metformine et la glitazone, a permis une diminution de l'HbA1c de 0,7% à 18 semaines et 0,8% à 54 semaines [59] ; 1,13% en association à la metformine seule [60] ; 0,74% à 24 semaines en association au glimépiride et à la metformine seuls ou en association [61].

En traitement de seconde ligne, ajoutée à un traitement antidiabétique oral quel qu'il soit, le taux d'HbA1c a diminué de 0,74% [62], 1,11% [63].

Ils permettent aussi une diminution de la glycémie à jeun, du taux de glucagon et une augmentation de l'insuline.

Dans certaines études, l'effet a été étudié sur la glycémie à jeun avec une diminution sous sitagliptine de 20,1 mg/dl [61], 36,3 mg/dl [60], 39 mg/dl [63].

Le taux de glucagon plasmatique diminue également sous inhibiteurs de la DPP4 [50].

3.4.2 Pérennité

Les inhibiteurs de la DPP4 semblent être efficaces dans le temps [50,54,56,59,64] mais leur effet diminue avec le temps (baisse de 0,22% entre le taux intermédiaire et le taux final dans une étude de 76 semaines) [64].

Les études diffèrent concernant l'efficacité sur le long terme. Certaines montrent une efficacité sur le long terme [23,48,52–54,65], alors que d'autres montrent une efficacité moindre par rapport à d'autres traitements. Le délai moyen d'échec du traitement a été le plus long avec les glitazones (3.3 ans), suivi par les sulfamides (2.4 ans) puis les inhibiteurs de la DPP4 (1.6 ans). L'incidence de l'échec de la bithérapie à 1 an et à 2 ans était respectivement de 8% et 12% pour les glitazones ; 15% et 26% pour les sulfamides ; 23% et 38% pour les inhibiteurs de la DPP4 [66].

La fonction des cellules Béta du pancréas a été améliorée par les inhibiteurs de la DPP4 [61,62].

3.4.3 Tolérance

Une étude japonaise a étudié la satisfaction des patients concernant leur traitement antidiabétique. Les inhibiteurs de la DPP4 étaient l'option la plus préférable en termes de satisfaction thérapeutique (facilité de traitement, symptômes somatiques, échelle de satisfaction) par rapport aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, aux biguanides et aux sulfamides. [67]

3.4.3.1 Absence d'hypoglycémie

L'absence d'hypoglycémie a été retrouvée dans la majorité des études [48,50,52–55,58,62,65,68], notamment en comparaison aux sulfamides (4,9% d'hypoglycémies avec la sitagliptine vs 32 % avec les sulfamides [54]).

Une légère augmentation des hypoglycémies [61] a cependant été décrite dans une étude.

3.4.3.2 Effets sur le poids

Concernant le poids, une majorité d'études ont remarqué une absence de prise de poids [34,50,51,56,58,59].

Une perte de poids a même été retrouvée avec la sitagliptine [52,54] de 0,6kg [68], 0,8 kg [60], 1,8 kg [66] ; et avec la vildagliptine de 1,6 kg [55] et notamment en comparaison aux sulfamides (-1,5kg vs + 1,1kg) [54].

Certains facteurs ont été retrouvés comme ayant un lien avec la perte de poids. Un IMC élevé entraîne une tendance à la perte de poids alors que l'absence d'HTA et une HbA1c élevée entraînent une tendance à la prise de poids [51].

Une légère augmentation du poids [61] a cependant été décrite dans de rares études.

Les inhibiteurs de la DPP4 ont été étudiés en injection dans le rhombencéphale de rats [69]. Ils entraînent une diminution du taux de glucose via un mécanisme dépendant du GLP1-R, favorisent l'équilibre énergétique négatif et réduisent l'apport d'un régime riche en graisse.

Le KR-66195, un inhibiteur synthétique de la DPP4 a été étudié chez des souris obèses. Il entraîne une augmentation marquée du taux plasmatique de GLP-1 entraînant une amélioration de la tolérance au glucose et une réduction du poids corporel en diminuant la prise alimentaire [70].

3.4.3.3 Autres effets secondaires

De plus, on retrouve aussi une diminution du taux de triglycérides [58] ; une diminution modeste des ALAT [54] qui pourrait s'expliquer par une baisse de la graisse hépatique mais une imagerie serait nécessaire pour le confirmer. Ceci n'a pas été retrouvé dans toutes les études [56].

De nombreuses études montrent une bonne tolérance [48,55,60] notamment sur le plan digestif [50].

Cependant une augmentation de l'incidence des infections des voies respiratoires a été décrite [59] mais remise en question dans une autre étude [48].

Aucun effet sur la tension artérielle n'a été retrouvé [48].

D'anciennes études avaient décrit l'éventualité d'un risque augmenté de pancréatite mais ce risque a été éliminé dans les études récentes [62,65].

Les effets de la sitagliptine sur les fonctions cognitives ont été étudiés dans une étude observationnelle [71]. Il y a une augmentation significative des scores MMSE chez les patients sous sitagliptine ou insuline en comparaison à la metformine seule.

De plus, les inhibiteurs de la DPP4 présentent une facilité d'utilisation, ne nécessitent pas de titration de doses, peuvent être pris à n'importe quel moment de la journée indépendamment des heures de repas et ne présentent pas d'interactions médicamenteuses [65].

3.4.4 Facteurs d'efficacité

Le facteur ayant un rôle important dans la baisse de l'HbA1c est le taux initial d'HbA1c élevé [49,51,58,59,63,68,72,73] (diminution de 1,17% avec HbA1c \geq 8,5% vs 0,73% [58]).

Cependant dans une étude il a été retrouvé comme facteur de résistance à la Sitagliptine, ainsi que la présence d'une dyslipidémie [74], l'utilisation d'un traitement hypolipémiant, le tabagisme, la durée du diabète [66].

D'autres facteurs d'efficacité comme le taux de glycémie à jeun [49], l'âge élevé, la durée courte du diabète ont été retrouvés [51].

Cependant de nombreuses études n'ont retrouvé aucune association [74,75].

Aucun lien n'a été identifié pour le sexe, l'ethnie ou l'IMC [75].

Le fait d'être traité par combinaison fixe entraîne une réduction plus importante de l'HbA1c, probablement en rapport avec une meilleure adhésion au traitement [68].

3.4.5 Utilisation dans des populations spécifiques

3.4.5.1 Patients insuffisants rénaux

Les inhibiteurs de la DPP4 peuvent être utilisés chez les patients insuffisants rénaux [56,65].

Cependant la baisse de la fonction rénale augmentera l'exposition aux médicaments qui sont éliminés principalement par les reins et il faudra donc adapter les doses en fonction de la clairance. La dose de sitagliptine par exemple doit être ajustée à 50 mg une fois par jour avec une clairance entre 30 et 50ml/min et 25mg si la clairance est < 30ml/min.

Une diminution du DFG de 3,88 à 4,29 ml/min a été retrouvée et semble plus importante chez les sujets âgés et ayant un DFG de base élevé [51].

La sitagliptine a été étudiée chez les patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés [68]. Elle a été comparée au glipizide (sulfamide). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la baisse de l'HbA1c mais une meilleure tolérance avec un nombre d'hypoglycémies symptomatiques moins important et une perte de poids.

La sitagliptine semble entraîner une protection rénale en rétablissant les actions diurétiques et natriurétiques du GLP-1, et en favorisant une action anti-inflammatoire, anti-oxydante, anti-apoptotique et anti-fibrotique. Cependant d'autres données sont nécessaires pour le confirmer [62].

3.4.5.2 Patients insuffisants hépatiques

Les inhibiteurs de la DPP4 peuvent être utilisés sans ajustement posologique s'il y a une insuffisance hépatique mise à part pour la saxagliptine [65].

3.4.5.3 Patients ayant un risque cardio-vasculaire élevé

Le taux d'HbA1c a été réduit de 0,41% à 3 mois sans modification à 12 mois.

La CRP a été diminuée. La tension artérielle a été diminuée de 7 mmHG pour la systolique et 5.1 mmHG pour la diastolique, associée à une baisse de l'albuminurie.

Il n'y a cependant pas eu d'effet sur la fonction cardiaque ou la fonction endothéliale, le taux de BNP ou le taux de troponine [73].

Les inhibiteurs de la DPP4 présentent une innocuité cardio-vasculaire [62,65], et ce comparativement aux sulfamides qui présentent un risque cardiaque. Une exception peut-être pour la saxagliptine qui a été associée à une augmentation faible mais significative d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (il est peu probable qu'il y ait un lien de causalité avec l'inhibition de la DPP4 mais la possibilité ne peut pas être exclue) [65].

3.4.6 Aspects médico-économiques

Ce qui est souvent reproché aux inhibiteurs de la DPP4 est leur prix élevé. Différentes études se sont donc intéressées à la rentabilité de ce traitement. La sitagliptine a été comparée aux thiazolidinediones et aux sulfamides, toujours en association à la

metformine. Le traitement s'est avéré rentable, en entraînant des économies en comparaison aux autres traitements, notamment en analysant le bénéfice coût/efficacité ainsi que ses effets sur la mortalité/morbidité/qualité de vie. Ceci s'explique notamment par un taux moins important d'hypoglycémies et de complications [76,77].

Pourtant certaines analyses suggèrent qu'ils sont dans les limites de ce qui est considéré comme rentable dans les soins de santé [62].

4 Objectif

L'objectif stratégique de ce travail est de mieux comprendre l'évolution des patients diabétiques sous traitement.

Afin de contribuer à cet objectif, les objectifs opérationnels de ce travail sont :

- D'étudier rétrospectivement des dossiers médicaux de patients suivis dans un cabinet de médecine générale.
- De décrire les séquences de traitement.
- De décrire le suivi du patient diabétique : fréquence des dosages d'HbA1c, fréquence des mesures de poids.
- D'évaluer l'évolution du poids et de l'HbA1c en fonction des différents traitements.

Article en Anglais

1 Introduction

1.1 Background

Type 2 diabetes is a public health problem because of its increasing frequency [6], and the economic burden due to complications [78]. Currently, about 400 million people are followed for diabetes, 90% of whom are type 2 diabetics [6].

1.2 Treatment sequences

Diabetes care is based on the strengthening of dietary and hygiene rules. After 3 to 6 months of dietary and hygiene rules, if the glycemic target is not achieved, a pharmacological treatment is introduced, oral antidiabetic (OAD) [1]. Metformin is the recommended initial OAD in type 2 diabetes in most international recommendations [20,21,79]. From 2005 to 2016, first-line use increased for metformin (from 60 to 77%) and decreased for sulfonylureas (from 20 to 8%) [23].

However, along the course of treatment, the disease evolves rapidly, beta cell function runs out, and insulin deficiency increases. Thus, treatment with metformin alone is no longer effective enough, which results in an increase in HbA1c, so that treatment scale-up becomes necessary. If metformin doesn't achieve glycemic target within three months, one of the following seven second line antidiabetic drugs should be added: sulfonylureas (SUs), thiazolidinediones (TZDs) (removed from the marked in France), inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4-I), glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA), alpha glucosidase inhibitors (AGIs), glinides, or sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors [35].

In the US, after a mean follow-up of 3.4 years post metformin, 48% patients initiated a second antidiabetic drug, because their average HbA1c was 8.4% [23]. Although SUs usage as second-line treatment decreased (60–46%), it remained the most popular second choice [23]. The use of insulin increased (from 7 to 17%), as well as DPP4-I (from 0.4 to 21%) [23]. In Japan, in the 75 age group, DPP4-I became the most frequently prescribed drug (49.1% in 2013), and SUs remained the second-most frequently prescribed drug (37.8%) [80].

Finally, insulin generally has to be introduced after 10 to 15 years of evolution, alone or in combination with non-insulin treatments [35,79,81]. According to an Australian study, the restricted mean time to insulin initiation was marginally longer in second-line DPP4-I (7.1 years) and in the GLP1-RA group (6.6 years) compared with SUs (6.3 years) [23].

1.3 HbA1c monitoring

Type 2 diabetes follow-up is mainly based on HbA1c monitoring, and the search for microvascular and macrovascular complications. HbA1c properly renders long-term hyperglycemias, and the hemoglobin glycation process highly correlates with the molecular alterations that induce vascular lesions (intensive glucose control appears

to decrease the risk of diabetes related endpoints) [82,83]. Most of studies analyzed the effects after 3 to 12 months following treatments. All currently used non-insulin treatments have shown their effectiveness with a more or less significant decrease in HbA1c: 1 to 2% for biguanides [9,26], 0.5 to 2% for SUs [29,30,43], 0.5 to 2.8% for GLP1-RA [17,18,26,46], 0.6 to 1.2% for DPP4-I [48–53,53,54,54–59,59–63], 0.5 to 1.3% for AGIs [11,31,32,37,44], 0.8% for glinides [45], and in average 0.7% for SGLT-2 inhibitors [15,16,36]. Insulin has a major efficiency, with an average decrease of 1.5% to 2% [38,47].

1.4 Weight monitoring

Type 2 diabetes follow-up also relies on weight monitoring, because weight is a clinical factor of insulin resistance, and weight loss is associated with better glycemic control [25]. Weight variation has been studied under various drug treatments. Some treatments are associated with weight gain, such as glinides (1.7 kg in 12 to 52 weeks) [33], and insulin, which is associated with a very high weight gain (7.5 kg in 10 years) [37,38]. However, Detemir insulin would result in less weight gain [34]. Other treatments are associated with weight loss, including GLP1-RA (-2 to -5 kg at 3 and 9 months) [17–19,26,34] and SGLT-2 inhibitors (-1.85 kg at one year) [15,16,36]. Some treatments are associated with stable weight, such as metformin [9] and AGIs [31]. For some other treatments, the results are contradictory: DPP4-I are reported to be associated with a stable weight [34,50,51,56,58,59], or a weight loss of 0.5 to 1.5 kg [52,54,55,60,66,68–70], and SUs are associated with a weight gain of 1 to 6 kg [27,28], or a stable weight [29,30].

1.5 Objective

The objective of this study is to describe the evolution of patients with type 2 diabetes in real life. This description will focus on treatment sequences and duration, and weight and HbA1c trends.

In order to contribute to this objective, the operational objectives of this work are:

- To retrospectively study medical records of patients followed in a general practice,
- To describe the treatment sequences,
- To describe the follow-up of the diabetic patients: frequency of HbA1c measurements, frequency of weight measurements,
- To evaluate the evolution of weight and HbA1c according to different treatments.

2 Material and methods

2.1 Design and setting

We carried out a monocentric real-life observational study, consisting in an historical cohort. The study took place in a group practice of three general practitioners in Tourcoing, in the Lille region, North of France. Data were routinely collected from January 2006 to May 2018, for the patient care. Data were secondarily anonymized and reused for the present study.

2.2 Patients and data

All the patients with type 2 diabetes were included. Patients with a diagnosis of diabetes type 1 and patients under 18 years were excluded. For the included patients, the following time periods were also excluded: pregnancy (1 year before delivery and 1 year after), and pre-diabetes phases.

For all the included patients, the following data were available: demographic and administrative data (age, dates of venue), biometric data (weight in kilograms, size in meters), laboratory results (including dates, values and normality range), diseases encoded using a local terminology, and prescribed drugs (including dates, CIP codes [84], and therapeutic indications).

Patients' therapeutics, conditions and outcomes were inferred from the available data, according to mappings designed for the study. For instance, diagnostic codes were used to infer comorbidities (e.g. arterial hypertension), drug codes were used to qualify the treatment (e.g. insulin therapy), biometric data were used to compute and follow up the BMI (body mass index), and laboratory results were used to evaluate comorbidities and outcomes (e.g. renal function, or HbA1c).

2.3 Method

All the patients were split into time-dependent sequences according to their different anti-diabetic treatments. As data only referred to drug prescriptions and not drug administrations, each drug prescription was assumed to initiate a 3-month period of administration (unless another prescription occurred within 3 months). When a patient sequentially used different antidiabetic drugs, those sequences were analyzed separately. The different covariates were considered with respect to their start and stop dates. The weight (in kilograms) and HbA1c were followed-up as long as possible after the diagnosis of type 2 diabetes.

The variables at patient inclusion were searched for within the first 90 days after inclusion. In order to compute the BMI each time a weight value was available, as all the patients were adults, for each patient, we searched for all the size values and kept the third quartile of the available sizes. We then assumed the size was constant all over the study.

2.4 Statistical analysis

The analyses were carried out using R software version 3.3.1 [85]. Quantitative variables were reported using their mean and standard deviation (SD) in case of symmetric distribution, or median and quartiles otherwise. Qualitative variables were reported using proportions, and number of cases. Functional quantitative data were described using scatterplots and lowess smoothing [86].

The Fisher's exact test was used to test independency between qualitative variables. The Student t test, or Analysis of variance, or Kruskal-Wallis test was used to test independency between qualitative and quantitative variables.

All tests were double-sided, and a 5% threshold was used for significance.

3 Results

3.1 Flowchart

From the database, 459 patients, corresponding to 1171 treatment sequences, were extracted. At the end of the selection process, 403 patients and 1030 treatment sequences were available for analysis (Figure 12 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), corresponding to 39,042 medical appointments, 2440 HbA1c values, and 9722 weight values.

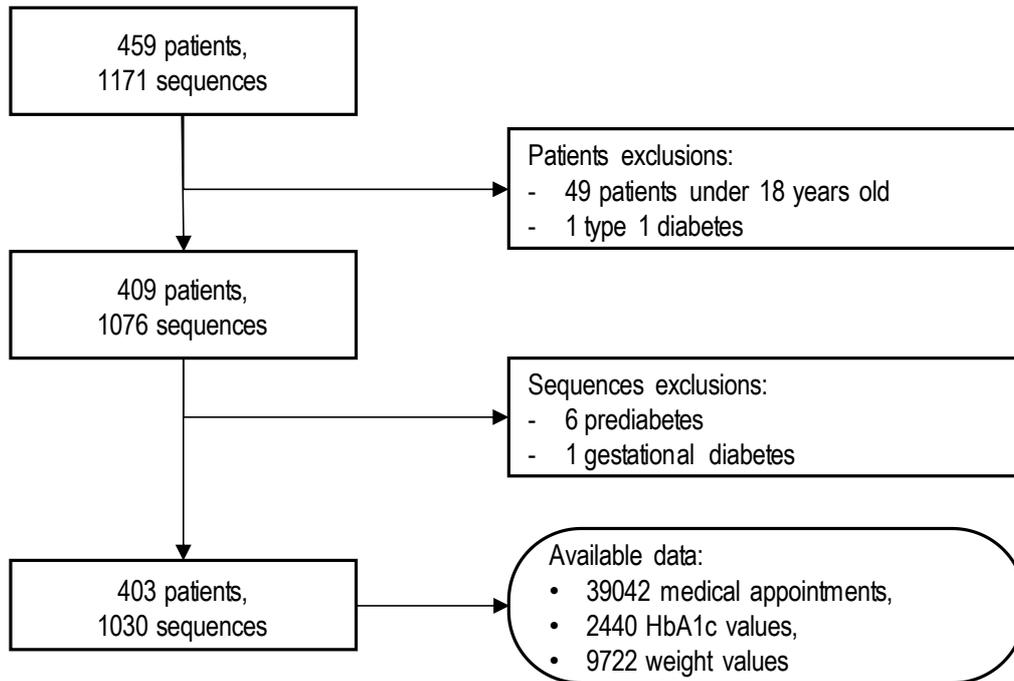


Figure 12. Flowchart

The median inclusion date was July 8, 2011, and the inclusion dates ranged from January 14, 2006, to May 25, 2018 (Figure 13).

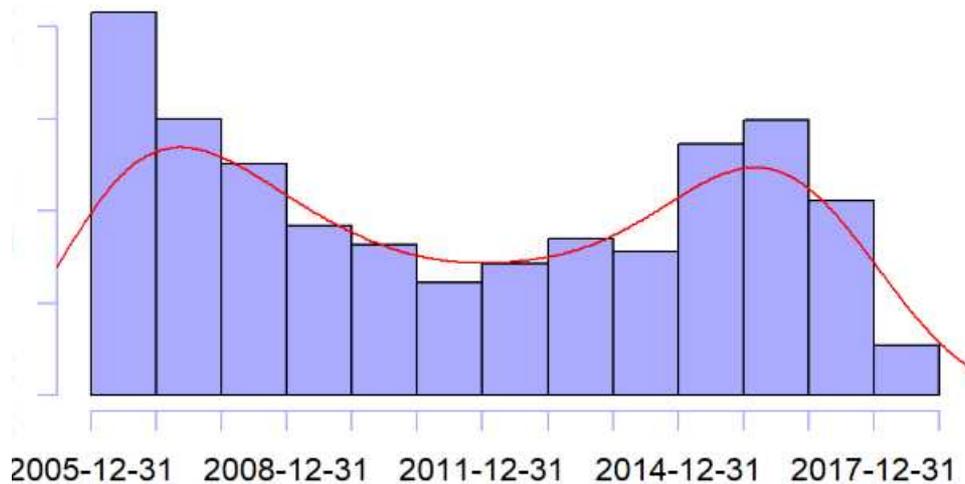


Figure 13. Inclusion dates

3.2 Patients at the inclusion

This section describes the patients at the inclusion. In the study population, there were 202 women (50.1%), and the mean age was 57.0 years (SD=12.8) (Figure 14). The mean age did not significantly differ according to the sex ($p=0.65$).

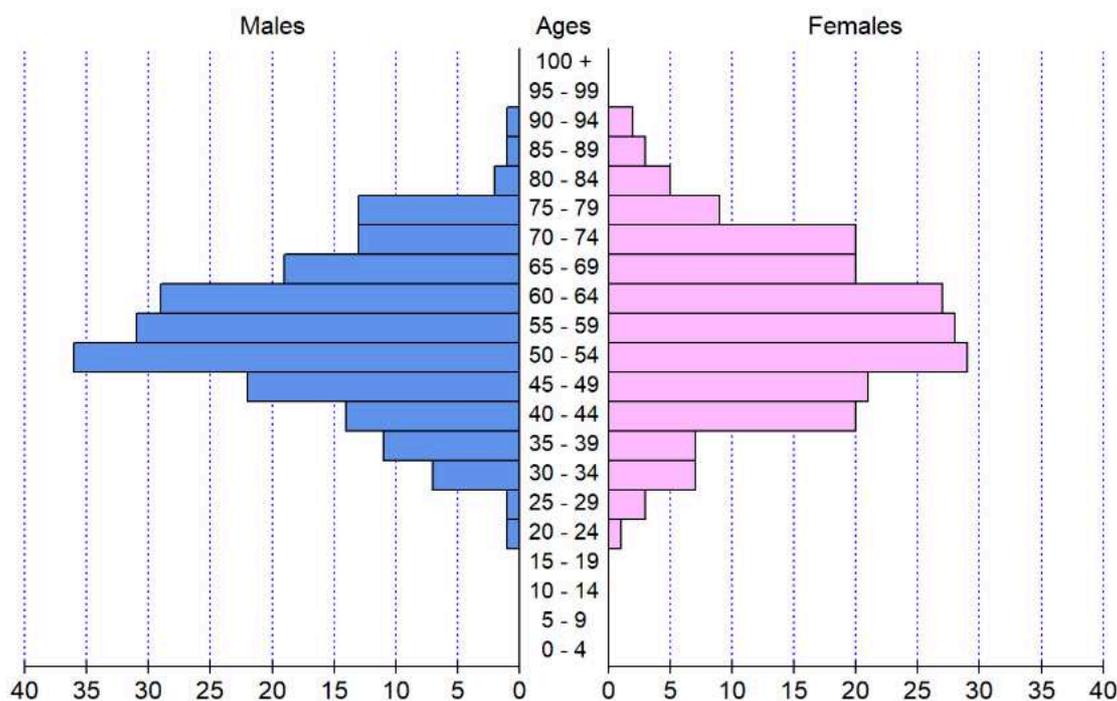


Figure 14. Age at inclusion

The mean weight was 84.4kg (SD=16.1, with 19.3% missing values). It did not significantly differ according to the sex ($p=0.70$).

The median BMI was 30.3kg/m² (Q1-Q3: [27.0; 34.2], with 39.0% missing values). It did not significantly differ according to the sex (p= 0.29).

The median HbA1c was 6.8% (Q1-Q3: [6.05; 8.05], with 69.5% missing values). It did not significantly differ according to the sex (p= 0.14).

Table 1 presents comparative statistics among the patients, depending on their treatment group at inclusion (Diet, OAD, or Insulin). Not surprisingly, patients in the diet group are younger, and patients in the insulin group are older. As consequence, the first ones are followed up longer than the last ones, and the number of weight or HbA1c measurements vary consequently. However, the number of HbA1c is higher in the OAD group. The weight and BMI at inclusion do not significantly differ. The HbA1c at inclusion does not significantly differ between the three groups, but the HbA1c in the insulin group seems higher.

Table 1 Comparison of patients in their treatment group at the inclusion

| Variable | Diet (n=164) | OAD (n=218) | Insulin (n=21) | All patients (n=403) | <i>p val</i> |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| Women | 91 (55.5%) | 101 (46.3%) | 10 (47.6%) | 202 (50.1%) | 0.202 |
| Age at inclusion (years) | 55.0 (13.6) | 57.5 (11.6) | 67.1 (14.7) | 57.0 (12.8) | <0.001 |
| Duration follow-up (years) | 4.92 (3.83) | 4.71 (4.15) | 2.08 (3.09) | 4.66 (4.01) | 0.009 |
| Number of weight measures per patient | 25.3 (28.7) | 24.8 (28.3) | 8.05 (11.8) | 24.1 (28.0) | 0.025 |
| Weight at inclusion (kg) | 85.4 (17.7) | 83.5 (15.3) | 85.8 (12.1) | 84.4 (16.1) | 0.552 |
| BMI at inclusion (kg/m ²) | 30.9 (5.89) | 33.6 (35.9) | 33.9 (7.47) | 32.6 (27.3) | 0.745 |
| Number of HbA1c measures per patient | 5.19 (6.52) | 7.04 (8.21) | 2.57 (4.03) | 6.05 (7.47) | 0.005 |
| HbA1c at inclusion | 7.32 (1.94) | 7.38 (1.93) | 8.00 (1.93) | 7.38 (1.92) | 0.756 |

3.3 Complete follow up

The median follow-up duration was 3.51 years (Q1-Q3: [1.27; 7.94]).

The median number of weight values for each patient was 13 (Q1-Q3: [2; 35]), corresponding to an average of 5.18 measures per year.

The median number of HbA1c values for each patient was 3 (Q1-Q3: [0; 9]), corresponding to an average of 1.30 measures per year. Among the patients, 104 (25.8%) had no value, 50 (12.4%) had one value, and 249 (61.8%) had more than one value.

3.4 Detailed treatment sequences (n=1030)

A new sequence started each time a new antidiabetic drug was added or removed. There were 1030 sequences. Each sequence lasted a median of 1.04 years (Q1-Q3: [0.30; 2.39]).

Among the sequences, 828 sequences comprehended an oral antidiabetic drug (80.4%), 705 a biguanide (68.5%), 388 a DPP4-I (37.7%), 245 a sulfonylurea (23.8%), 102 a thiazolidinedione (9.9%), 81 an alpha glucosidase inhibitor (7.86%), 79 a Glinide (7.67%), and 63 a GLP1-RA (6.12%). 142 sequences comprehended Insulin (13.8%) (Figure 15).

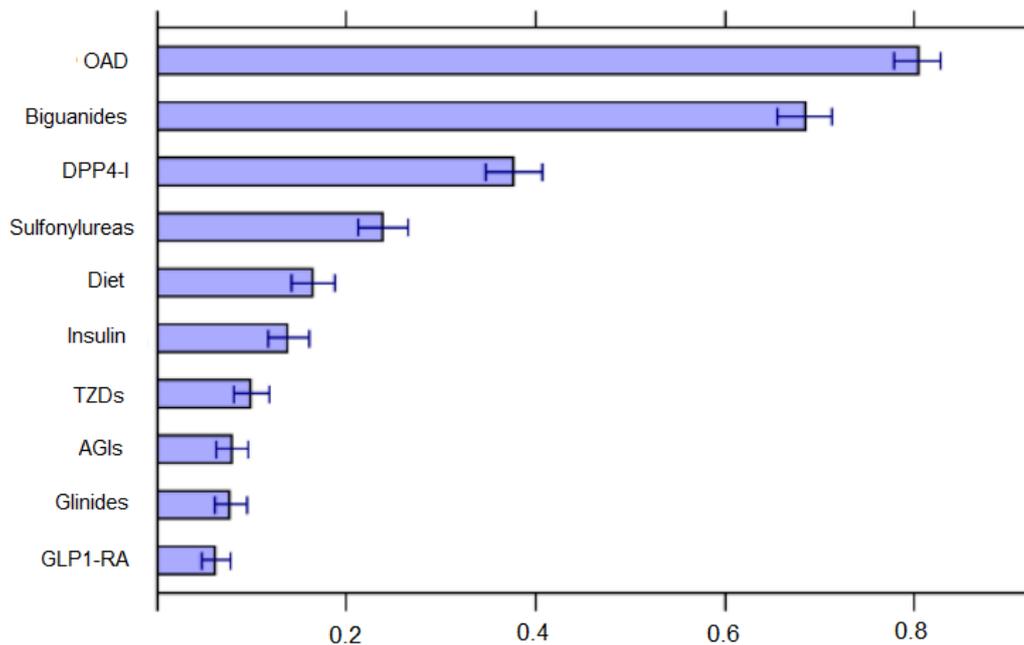


Figure 15 Proportion of sequences comprehending a given treatment

3.5 Aggregated treatment sequences (n= 557)

By taking into account all the drug combinations, we could classify the sequences into 3 categories, and merge similar sequences.

At the inclusion, 218 patients (54.1%) are under OAD, 164 (40.7%) under diet and 21 (5.21%) under insulin (Table 1). The proportions of diet, OAD, and insulin at baseline do not change depending on the year of inclusion ($p = 0.3$).

Table 2 presents only the state of the patients who follow the pathway “diet *then* OAD *then* insulin”.

The absolute number of patients in each state as a function of time is displayed on Table 2 and Figure 16. The relative proportion is displayed in Table 2 and Figure 17.

Table 2 State of the patients as a function of follow up

| Follow up | Patients under diet | Patients under OAD | Patients under insulin | Total (n=375) |
|-----------|---------------------|--------------------|------------------------|---------------|
| Inclusion | 160 (42.7%) | 197 (52.5%) | 18 (4.80%) | 375 |
| +1 year | 94 (30.0%) | 197 (62.9%) | 22 (7.03%) | 313 |
| +2 years | 66 (25.4%) | 174 (66.9%) | 20 (7.69%) | 260 |
| +3 years | 40 (18.1%) | 160 (72.4%) | 21 (9.50%) | 221 |
| +4 years | 27 (14.4%) | 144 (77.0%) | 16 (8.55%) | 187 |
| +5 years | 21 (13.3%) | 121 (76.6%) | 16 (10.1%) | 158 |
| +6 years | 18 (13.6%) | 93 (70.4%) | 21 (15.9%) | 132 |
| +7 years | 13 (11.5%) | 82 (72.6%) | 18 (15.9%) | 113 |
| +8 years | 10 (10.1%) | 66 (66.7%) | 23 (23.2%) | 99 |
| +9 years | 8 (10.0%) | 53 (66.2%) | 19 (23.7%) | 80 |
| +10 years | 7 (10.6%) | 42 (63.6%) | 17 (25.7%) | 66 |
| +11 years | 6 (12.2%) | 31 (63.3%) | 12 (24.5%) | 49 |
| +12 years | 3 (12.0%) | 16 (64.0%) | 6 (24%) | 25 |

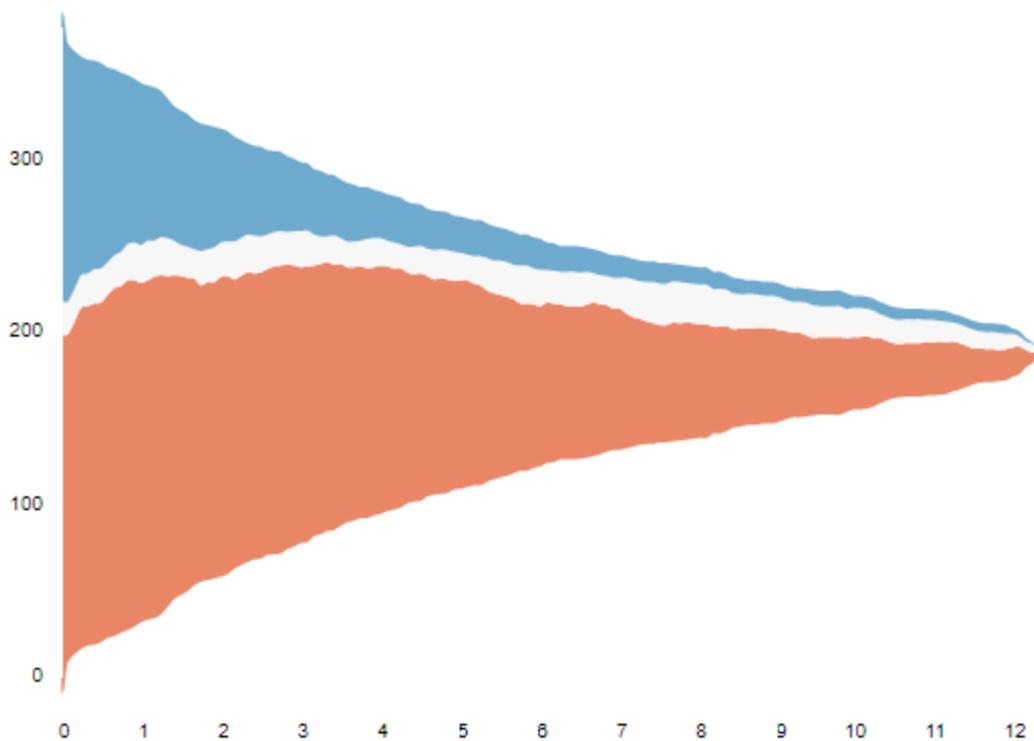


Figure 16. Follow-up of the cohort: absolute number of patients under (from top to bottom) diet only, insulin, and OAD, as a function of the time from inclusion, in years.

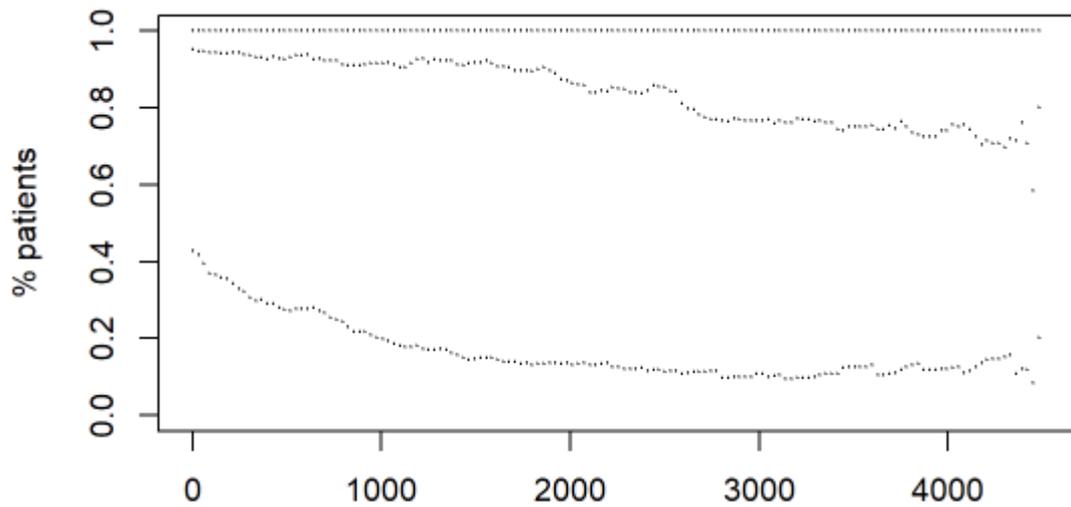


Figure 17. Follow-up of the cohort: proportion of patients under (from bottom to top) diet only, OAD, and insulin, as a function of the time from inclusion, in days.

We then obtained 557 aggregated treatment sequences: diet only (169 sequences, for 167 patients), oral antidiabetic without insulin (316 sequences, for 307 patients), and insulin (alone or not, 72 sequences, for 68 patients). During the complete follow up, 181 patients (45.0%) were under OAD only, 77 patients (19.1%) were under diet then OAD, 73 patients (18.2%) were under diet only, 29 patients (7.21%) were under OAD then insulin, 19 patients (4.73%) were under insulin only, and 23 patients (5.72%) followed other pathways. More generally speaking, 386 patients (96.0%) followed a pathway that could be included in the following pathway “diet *then* OAD *then* insulin”.

The diet sequences started at a median age of 54.7 years (Q1-Q3: [45.5; 63.3]). In 85 patients, the shift to OAD could be observed, after a median delay of 3.71 years (Q1-Q3: [1.58; 6.93]).

The OAD sequences started at a median age of 56.6 years (Q1-Q3: [48.6; 65.1]). In 36 patients, the shift to insulin could be observed, after a median delay of 3.61 years (Q1-Q3: [1.17; 5.50]).

The insulin sequences started at a median age of 62.5 years (Q1-Q3: [52.6; 68.4]).

3.6 Weight variations

Figure 18 presents weight variations (kg) as a function of the time spent (days) under hygiene and dietary rules and shows increase in the weight under regime after two years of stability.

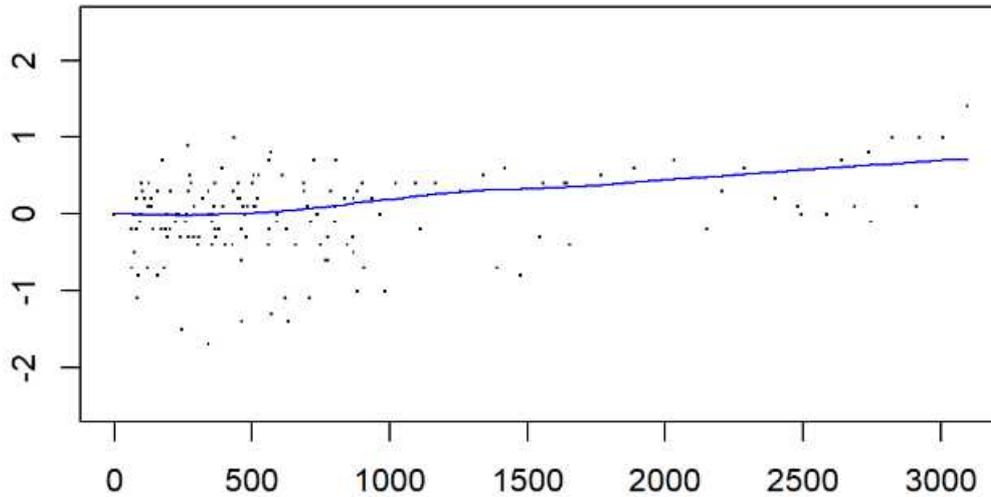


Figure 18 Weight variations (kg) under diet as a function of the time (days)

Figure 19 presents weight variations (kg) as a function of time spent (days) under OAD and shows a stability.

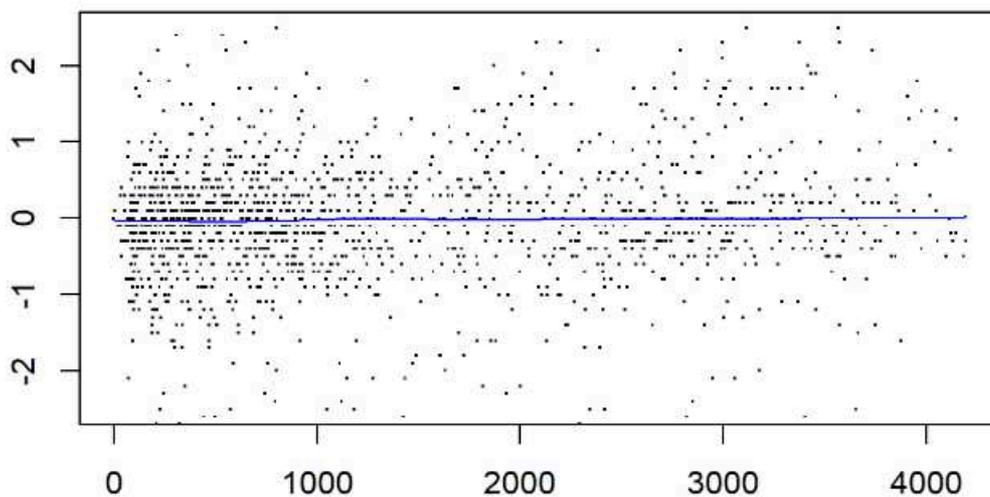


Figure 19 Weight variations (kg) under OAD as a function of the time (days)

Figure 20 presents weight variations (kg) as a function of time spent (days) under insulin and shows a decrease in weight with however a rebound effect at 2.5 years.

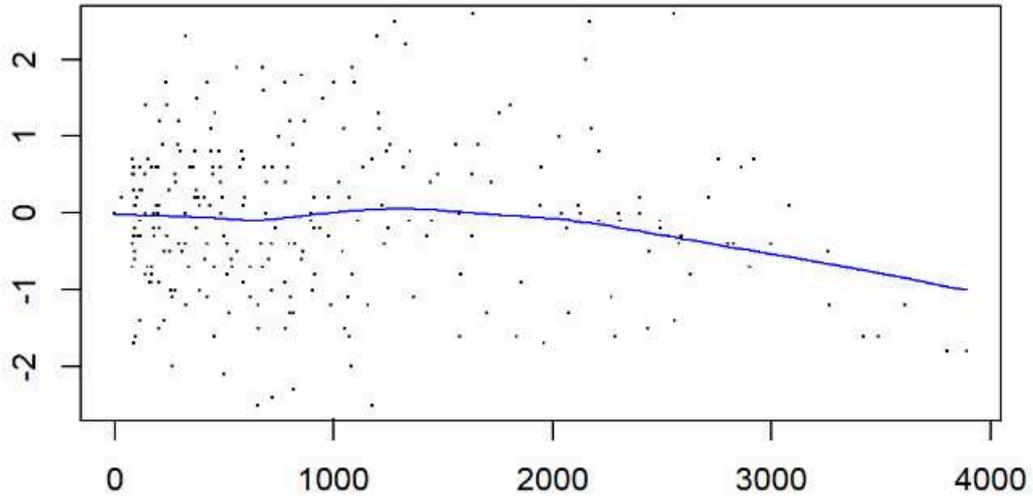


Figure 20 Weight variations (kg) under Insulin as a function of the time (days)

3.7 HbA1c variations

Figure 21 presents HbA1c variations (%) as a function of time spent (days) under hygiene and dietary rules and shows a small increase in the HbA1c after two years of small decrease.

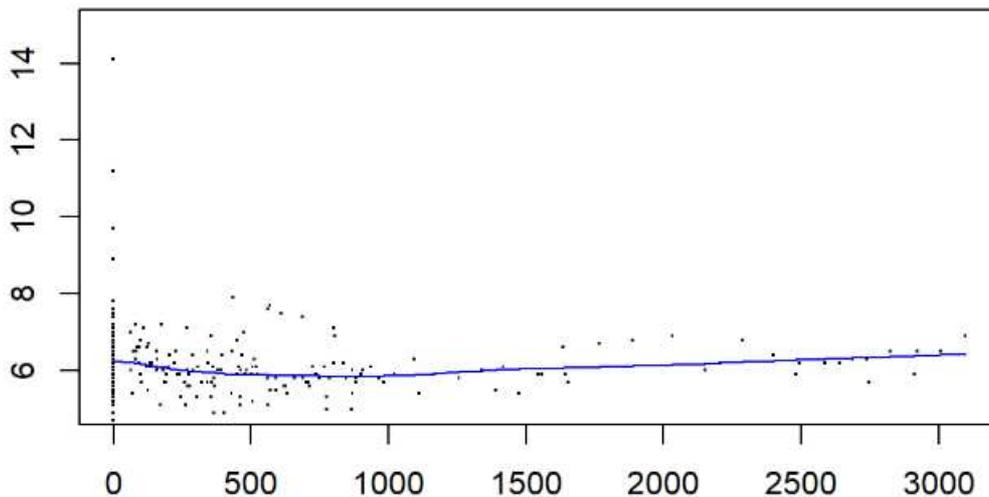


Figure 21 HbA1c variations under diet as a function of the time (days)

Figure 22 presents HbA1c variations (%) as a function of time spent (days) under OAD and shows a stability.

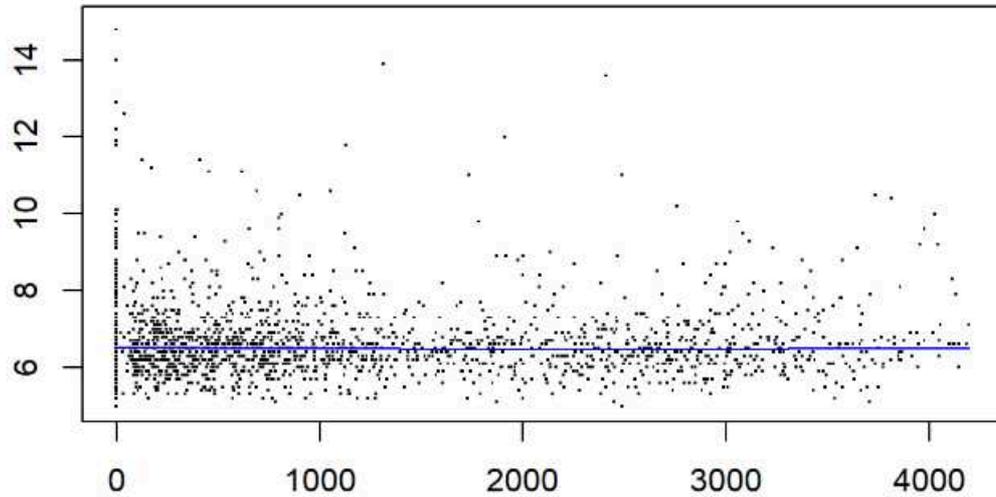


Figure 22 HbA1c variations under OAD as a function of the time (days)

Figure 23 presents HbA1c variations (%) as a function of time spent (days) under Insulin and shows a decrease in the HbA1c with however a small rebound effect at 2.5 years.

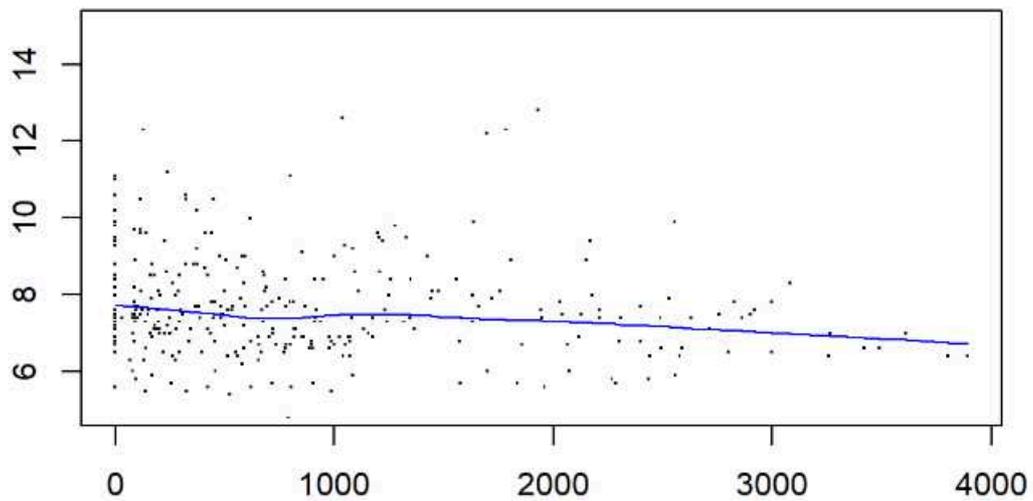


Figure 23 HbA1c variations under Insulin as a function of the time (days)

4 Discussion

4.1 Summary and discussion of the results

The present study evaluate diabetic patients followed in general medicine.

4.1.1 The current trend in the use of type 2 diabetes treatments.

The results showed that treatment with biguanide was the most prescribed (68.5% of the sequences, in first-line in 80.5% of patients) as in international recommendations [20,21,79], followed by DPP4-I (37.7%) and sulfonylureas (23.8%). This shows a more frequent use of DPP4-I consistent with the literature [22] and even more important than sulfonylureas, which is not the case in the United States [22,23]. There are several reasons why DPP4-I are preferred over sulfonylureas. First, this class of drugs has been shown to exhibit excellent glucose-lowering efficacy. Second, DPP4-I improve blood sugar control while not being associated with an elevated risk of hypoglycemia. Third, DPP4-I cause weight gain at a lower frequency than sulfonylureas.

At inclusion 4.80% of patients were under insulin, and that proportion rose up to 10.1% at 5 years, and 25.7% at 10 years, which is consistent with the literature [23].

In the present study, each sequence of treatment lasted a median of 1.04 years (by considering any change in prescription, except dose changes), which means that the diabetic patients frequently changed their treatment, probably because of the unfavorable evolution of the weight or HbA1c, the presence of contraindication to a treatment, or the bad tolerance.

4.1.2 The follow-up of the diabetic patients: frequency of HbA1c measurements, frequency of weight measurements.

The median number of HbA1c measures is 1.30 per year, which is less than the 4 recommended by the HAS [1]. This may result from a loss of data or a low number of prescriptions by the general practitioners. Glucose levels are closely monitored under insulin and this appears to replace HbA1c in these patients.

The median number of weight measures is 5.17 per year. Weight seem to interest general practitioners in the follow-up of diabetes. Indeed, it is a fundamental element, associated with insulin resistance.

4.1.3 The path of a diabetic patient (age of discovery of diabetes, initiation of a first anti-diabetic treatment, transition to insulin) and follow of the evolution of weight and HbA1c under different treatments.

Given the large number of different sequences in the same patient, we did not manage to study each treatment separately. We grouped the sequences into 3 wide groups: hygiene and dietary rules, OAD, and insulin.

The diabetic patients started a diet at the age of 54.7 years, then a treatment with OAD at 56.6 years, and finally insulin at the age of 62.5 years.

The number of women did not differ according to the treatment groups. Sex did not seem to have a part in the evolution of diabetes.

4.1.3.1 Evolution under hygiene and dietary rules

The mean weight under diet increased after two years of stability.

The HbA1c under diet slowly increased after two years of small decrease, which probably led to the initiation of the OAD treatment. Patients probably had a good hygiene and dietary observance during the first years of diet, then this approach became ineffective.

4.1.3.2 Evolution under OAD

After 3.71 years of diet and hygiene rules, an OAD was introduced. Recommendations are to start an OAD after 3 to 6 months of well-managed hygiene and dietary rules if HbA1c levels are not achieved. In our study, the time spent under hygiene and dietary rules before the introduction of a treatment is long. HbA1c at inclusion in these patients is high (7.32%). A treatment should be quickly put in place. These data show that the setting up of an OAD is late in patients who would require earlier management. However, for many people with diabetes, the most difficult part of the treatment plan is following diet and hygiene rules. It takes time to change his eating habits, which is why OAD are introduced late to give the patient time to change his habits.

The weight under OAD was stable. Literature shows contradictory results with a stable weight under metformin [9], DPP4-I [34,50,58], AGIs [31] and sulfonylureas [29,30], a small weight loss under GLP-1RA [17,26] and SGLT-2 inhibitors [15,16] (not found in this study), and even a small weight gain under glinides [33] and sulfonylureas [27,28].

The HbA1c under OAD was stable. We expected to find a decrease in HbA1c as in the literature [9,11,29,45,48]. Yet, patients with the worst blood sugar control probably shifted to insulin treatment, and then left this part of the follow up. This bias probably leads to underestimate the HbA1c increase in time.

4.1.3.3 Evolution under Insulin

After 3.61 years of OAD, insulin was introduced, faster than in the literature where insulin is introduced after 6 to 15 years [23,35,79,81]. However, our analysis may begin several years after initiation of antidiabetic therapy and this time lapse is unknown to us.

The weight under insulin decreased with however a rebound effect at 2.5 years, which is not consistent with the literature which shows an increase [37,38].

The HbA1c under insulin decreased with however a small rebound effect at 2.5 years, according to the literature that shows a significant decrease in HbA1c [38,47].

Weight and HbA1c evolved similarly. This can be explained by the fact that weight loss is associated with better glycemic control [25]. Indeed, visceral fat has a detrimental effect on the liver inducing insulin resistance. Moreover, weight loss can be explained by a diet and a physical activity. These last two also allow a better control of the diabetes.

4.1.4 Discussion of the results

Some limitations might require consideration on interpretation of the results. First, it is difficult to ensure well conducted diet and medication compliance. Second, we have a significant amount of missing data. Regarding the HbA1c at inclusion, 69.5% of values were missing and 25.8% of patients had no HbA1c value. Regarding the weight at inclusion, 19.3% of values are missing. However, we recovered a significant number of measurements over the year (5.18 measures per year). Weight seem to interest

general practitioners in the follow-up of diabetes. Indeed, it is a fundamental element, associated with insulin resistance.

4.2 Discussion of the method

We used the database of a general practice, and could analyze a large number of patients (403). The follow-up period is long (3.51 years) compared to what we found in the literature, as well as the duration of sequences (1.04 years). This allowed us to study different treatments in the same patient and analyze the evolution of diabetes (weight and HbA1c) over a long period.

The point is that this is a real life study. Unlike clinical trials with behavioral biases (patients are selected, see their doctor regularly, and are necessarily very rigorous in the follow-up and the observance of their treatment), our study allows to evaluate the follow-up of the patients in real life.

Some methodological limitations might require consideration on interpretation of the results. First, this is the practice of three general practitioners which limits the generalizability of the findings. Second, the study population consisted of type 2 diabetic patients who were receiving outpatient treatment and did not include patients requiring prolonged hospitalization, therefore, the treatment and blood sugar control trends reflected by the present results may not apply to the latter subset of patients. Third, our data refer to drug prescriptions and not drug administrations and it is possible that patients do not take the proposed treatments. Fourth, the pathways are heterogeneous and harder to analyze. Each patient received a large number of treatments during his follow-up. The sequences being very heterogeneous, and difficult to summarize, we had to aggregate treatments in three wider sequences (diet, OAD, Insulin), and we could not study each OAD separately. When a patient uses several treatments, these are analyzed separately. It is difficult to know whether the changes in weight and HbA1c are due to one or the other of the treatments.

Discussion en Français

1 Résumé et discussion des résultats

La présente étude s'intéresse aux patients diabétiques suivis en médecine générale.

1.1 Tendance actuelle dans l'utilisation des traitements antidiabétiques

Les résultats ont montré que le traitement par biguanide était le plus prescrit (présent dans 68,5% des séquences et en première ligne chez 80,5% des patients) conformément aux recommandations internationales [20,21,79], suivi des inhibiteurs de la DPP4 (37,7%) et des sulfamides (23,8%). Cela montre une utilisation plus fréquente des inhibiteurs de la DPP4 conformément à la littérature [22] et même plus importante que les sulfamides, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis [22,23]. Il y a plusieurs raisons pour lesquelles les inhibiteurs de la DPP4 sont préférés aux sulfamides. Premièrement, il a été démontré que cette classe de médicaments présentait une excellente efficacité. Deuxièmement, les inhibiteurs de la DPP4 améliorent le contrôle de la glycémie sans qu'il y ait un risque élevé d'hypoglycémie. Troisièmement, les inhibiteurs de la DPP4 entraînent moins de prise de poids que les sulfamides.

À l'inclusion, 4,80 % des patients étaient sous insuline, et cette proportion augmente jusqu'à 10,1 % à 5 ans et 25,7 % à 10 ans, ce qui est conforme à la littérature [23].

Chaque séquence de traitement dure en moyenne 1,04 an (en tenant compte de tout changement de prescription, à l'exception des changements de dose), ce qui signifie que les patients diabétiques changent fréquemment de traitement, probablement à cause de l'évolution défavorable du poids ou de l'HbA1c, la présence de contre-indication à un traitement, ou la mauvaise tolérance.

1.2 Suivi du patient diabétique : Fréquence des dosages d'HbA1c et des mesures de poids

Le nombre médian de mesures d'HbA1c est de 1,30 par an, ce qui est inférieur aux 4 mesures recommandées par la HAS [1]. Cela peut être dû à une perte de données ou à un faible nombre de prescriptions. Les taux de glucose sont étroitement surveillés sous insuline, ce qui semble remplacer l'HbA1c chez ces patients.

Le nombre médian de mesures de poids est de 5.17 par an. Le poids semble intéresser fortement les médecins généralistes. En effet, il s'agit d'un élément fondamental, associé à l'insulinorésistance.

1.3 Parcours du patient diabétique et évolution du poids et de l'HbA1c

Étant donné le nombre important de séquences différentes chez un même patient, nous n'avons pas réussi à étudier chaque traitement séparément. Nous avons regroupé les séquences en 3 groupes : régime, ADO et insuline.

Les patients diabétiques ont débuté le respect des mesures hygiéno-diététiques à l'âge de 54,7 ans, puis un traitement par ADO à 56,6 ans et enfin l'insuline à l'âge de 62,5 ans.

Le nombre de femmes n'a pas différencié selon les groupes de traitement. L'évolution du diabète n'a pas été modifiée par le sexe.

1.3.1 Evolution sous mesures hygiéno-diététiques

Le poids moyen sous mesures hygiéno-diététiques (MHD) a augmenté après deux ans de stabilité.

Le taux d'HbA1c a augmenté lentement après deux ans de légère diminution, ce qui a probablement conduit à l'initiation du traitement par ADO. Les patients avaient probablement une bonne hygiène et une bonne observance alimentaire au cours des premières années, puis cette approche est devenue inefficace.

1.3.2 Evolution sous ADO

Après 3.71 ans de mesures hygiéno-diététiques, un ADO est introduit. Selon les recommandations, un ADO doit être introduit après 3 à 6 mois de RHD bien conduites si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint. Dans notre étude, le temps passé sous RHD avant l'introduction d'un traitement est long. L'HbA1c à l'inclusion est élevée chez ces patients (7.32%). Ces données montrent que l'introduction d'un ADO est tardive chez des patients qui nécessiteraient un traitement plus précocement.

Toutefois, pour de nombreuses personnes atteintes de diabète, la partie la plus difficile du plan de traitement consiste à suivre les MHD. Il faut du temps pour changer ses habitudes alimentaires. C'est pourquoi les ADO sont introduits tardivement afin de donner au patient le temps de changer ses habitudes.

Le poids sous ADO était stable. La littérature montre des résultats contradictoires avec un poids stable sous metformine [9], inhibiteurs de la DPP4 [34,50,58], inhibiteurs de l'alpha glucosidase [31] et sulfamides [29,30], une petite perte de poids sous analogues du GLP-1 [17,26] et inhibiteurs du SGLT-2 [15,16] (non retrouvée dans cette étude), et même un léger gain de poids sous glinides [33] et sulfamides [27,28].

L'HbA1c sous ADO était stable. Nous nous attendions à trouver une diminution de l'HbA1c comme dans la littérature [9,11,29,45,48]. Pourtant chez les patients n'ayant pas atteint leur objectif d'HbA1c, un traitement par insuline a probablement été mis en place. Ce biais conduit probablement à sous-estimer l'augmentation de l'HbA1c dans le temps.

1.3.3 Evolution sous insuline

Après 3,61 années sous ADO, l'insuline a été introduite. Plus rapidement que dans la littérature où l'insuline était introduite au bout de 6 à 15 ans [23,35,79,81]. Cependant, notre analyse peut commencer plusieurs années après le début du traitement antidiabétique et ce délai nous est inconnu.

Le poids sous insuline a diminué avec toutefois un effet de rebond à 2,5 ans, ce qui n'est pas conforme à la littérature qui montre une augmentation [37,38].

L'HbA1c sous insuline a diminué avec toutefois un léger effet rebond à 2,5 ans (juste avant le poids), similaire à la littérature qui montre une diminution significative de l'HbA1c [38,47].

Le poids et l'HbA1c ont évolué de manière similaire. Ceci s'explique par le fait que la perte de poids est associée à un meilleur contrôle glycémique [25]. En effet, la graisse viscérale a un effet néfaste sur le foie, induisant une résistance à l'insuline. De plus, la perte de poids peut être expliquée par un régime alimentaire et une activité physique. Ces deux derniers permettent également un meilleur contrôle du diabète.

1.3.4 Discussion des résultats

Premièrement, il est difficile de s'assurer que le régime alimentaire est bien conduit et que l'observance des traitements est bonne. Deuxièmement, nous avons un nombre important de données manquantes. En ce qui concerne l'HbA1c à l'inclusion, 69,5% des valeurs étaient manquantes et 25,8% des patients n'avaient pas de valeur d'HbA1c. En ce qui concerne le poids à l'inclusion, 19,3% des valeurs sont manquantes. Cependant, nous avons récupéré un nombre important de mesures au cours de l'année (5,18 mesures par an).

2 Discussion de la méthode

Nous avons utilisé la base de données d'un cabinet de médecine générale et avons pu analyser un grand nombre de patients (403). La période de suivi est longue (3,51 ans) par rapport à ce que nous avons trouvé dans la littérature, ainsi que la durée des séquences (1,04 an). Cela nous a permis d'étudier différents traitements chez le même patient et d'analyser l'évolution du diabète (poids et HbA1c) sur une longue période.

Cette étude a été réalisée dans des conditions de vie réelles. Contrairement aux essais cliniques comportant des biais comportementaux (les patients sont sélectionnés, consultent leur médecin régulièrement et sont nécessairement très rigoureux dans le suivi et l'observance de leur traitement), notre étude permet d'évaluer le suivi des patients dans la vraie vie.

Certaines limitations méthodologiques peuvent cependant nécessiter une réflexion sur l'interprétation des résultats. Premièrement, cette étude est le reflet de la pratique de trois médecins généralistes, ce qui limite la généralisation des résultats. Deuxièmement, la population de l'étude était composée de patients diabétiques de type 2 qui suivaient un traitement ambulatoire et n'incluaient pas les patients nécessitant une hospitalisation prolongée. Par conséquent, les résultats ne peuvent

pas s'appliquer à ce dernier groupe de patients. Troisièmement, nos données se rapportent aux prescriptions de médicaments et non aux administrations de médicaments et il est possible que les patients ne prennent pas les traitements proposés. Enfin, chaque patient a reçu un grand nombre de traitements au cours de son suivi. Les séquences étant très hétérogènes, nous avons dû regrouper les traitements en trois séquences plus larges (régime alimentaire, ADO, Insuline), et nous n'avons pas pu étudier chaque ADO séparément. Enfin, lorsqu'un patient utilise plusieurs traitements, ceux-ci sont analysés séparément. Il est difficile de savoir si les variations de poids et d'HbA1c sont dues à l'un ou l'autre des traitements.

Liste des tables

| | |
|---|----|
| Table 1 Comparison of patients in their treatment group at the inclusion..... | 45 |
| Table 2 State of the patients as a function of follow up..... | 47 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Physiopathologie du diabète (d'après [2])..... | 16 |
| Figure 2. Diminution de l'insulino-sensibilité et de l'insulinosécrétion (d'après [3]).... | 17 |
| Figure 3. Insulinorésistance (d'après [4])..... | 18 |
| Figure 4. Comparaison des variations de la glycémie , de l'insulinémie et de la glucagonémie entre le sujet sain et le sujet diabétique de type 2 (d'après [5]) | 20 |
| Figure 5. Atlas du diabète de la fédération internationale du diabète (d'après [6]).... | 21 |
| Figure 6. Evolution du diabète de type 2 (d'après [7]) | 22 |
| Figure 7. Mécanismes d'action des différents traitements (d'après [8])..... | 24 |
| Figure 8. Mécanisme d'action de la metformine (d'après [9])..... | 25 |
| Figure 9. Actions complémentaires de la metformine et d'un Inhibiteur de la DPP4 (d'après [13]) | 28 |
| Figure 10. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 (source : HAS [20]) | 30 |
| Figure 11. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 (source : SFD [21])..... | 31 |
| Figure 12. Flowchart..... | 43 |
| Figure 13. Inclusion dates | 44 |
| Figure 14. Age at inclusion | 44 |
| Figure 15 Proportion of sequences comprehending a given treatment | 46 |
| Figure 16. Follow-up of the cohort: absolute number of patients under (from top to bottom) diet only, insulin, and OAD, as a function of the time from inclusion, in years. | 47 |
| Figure 17. Follow-up of the cohort: proportion of patients under (from bottom to top) diet only, OAD, and insulin, as a function of the time from inclusion, in days. | 48 |
| Figure 18 Weight variations (kg) under diet as a function of the time (days) | 49 |
| Figure 19 Weight variations (kg) under OAD as a function of the time (days) | 49 |
| Figure 20 Weight variations (kg) under Insulin as a function of the time (days) | 50 |
| Figure 21 HbA1c variations under diet as a function of the time (days) | 50 |
| Figure 22 HbA1c variations under OAD as a function of the time (days) | 51 |
| Figure 23 HbA1c variations under Insulin as a function of the time (days) | 51 |

Références

- [1] HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf (accessed October 8, 2019).
- [2] Diabète de type 2 : physiopathologie 2012. http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html (accessed October 8, 2019).
- [3] Chevalier. Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction Hôpital de l'Archet 2015. <http://slideplayer.fr/slide/502564/> (accessed October 8, 2019).
- [4] diabete2-cerimes 2011. http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233b/site/html/2_22_1.html (accessed October 8, 2019).
- [5] Lefèbvre P. Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète: Role of glucagon in the pathophysiology of diabetes. *Médecine Des Maladies Métaboliques* 2011;5:129–37. doi:10.1016/S1957-2557(11)70206-1.
- [6] ATLAS DU DIABETE DE LA FID 2017. https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/idd_atlas_8e_fr.pdf (accessed October 8, 2019).
- [7] Netgen. Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ? *Revue Médicale Suisse* 2014. <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-433/Traitement-combine-d-insuline-et-d-analogue-du-GLP-1-qu-en-attendre> (accessed October 8, 2019).
- [8] Pharmacologie des biguanides 2017. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/biguanides> (accessed October 8, 2019).
- [9] Netgen. Place de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 en 2008. *Revue Médicale Suisse* 2008. <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-160/Place-de-la-metformine-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2-en-2008> (accessed October 8, 2019).
- [10] Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *Journal of Postgraduate Medicine* 2013;59:253. doi:10.4103/0022-3859.123143.
- [11] Domke A, Willms B. [Effectiveness and tolerance of long-term acarbose therapy in diabetic patients with threatened secondary failure of sulfonylurea drug treatment]. *Med Klin (Munich)* 1994;89:187–92.
- [12] Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion KB, Suissa S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. *Am J Med* 2018;131:317.e11-317.e22. doi:10.1016/j.amjmed.2017.09.044.

- [13] A.J. Scheen, L.F. Van Gaal. LE MÉDICAMENT DU MOIS Jentadueto®, combinaison fixe linagliptinemetformine pour le traitement du diabète de type 2 2013. https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/161158/1/201309_09.pdf (accessed October 8, 2019).
- [14] Manus J-M. Diabète: la FDA dit non à la dapaglifozine ! /data/revues/1773035X/00410435/21/ 2011.
- [15] Li J, Shao Y, Wang X, Gong Y, Li C, Lu Y. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocrine Journal* 2018;EJ17-0372. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0372.
- [16] Yale J-F, Xie J, Sherman SE, Garceau C. Canagliflozin in Conjunction With Sulfonylurea Maintains Glycemic Control and Weight Loss Over 52 Weeks: A Randomized, Controlled Trial in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2017;39:2230-2242.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2017.10.003.
- [17] Scheen A, Gaal V, F L. Le médicament du mois. Exenatide (Byetta). Incretinomimétique indiquée dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Revue Médicale de Liège* 2008;63.
- [18] De Block C, Paquot N, Daoudi N, Ballaux D, Gaal V, F L, et al. Amélioration du contrôle glycémique et perte de poids sous exenatide chez des patients diabétiques de type 2: résultats d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique belge. *Revue Médicale de Liège* 2009;64.
- [19] Scheen A, Gaal V, F L. Le médicament du mois. Liraglutide (Victoza): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège* 2010;65.
- [20] HAS. Algorithme antidiabétiques 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo_diabete_a3_080213.pdf (accessed October 8, 2019).
- [21] Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier, Bernard Charbonnel, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Alfred Penfornis, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Societ 2017. https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/prise_de_position_sfd_diabete_type_2.pdf (accessed October 8, 2019).
- [22] Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care* 2017;40:468–75. doi:10.2337/dc16-0985.
- [23] Montvida O, Shaw J, Atherton JJ, Stringer F, Paul SK. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:69–78. doi:10.2337/dc17-1414.
- [24] Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2

- diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open* 2016;6:e012463. doi:10.1136/bmjopen-2016-012463.
- [25] McAdam-Marx C, Mukherjee J, Bellows BK, Unni S, Ye X, Iloeje U, et al. Evaluation of the relationship between weight change and glycemic control after initiation of antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes using electronic medical record data. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;103:402–11. doi:10.1016/j.diabres.2013.12.038.
- [26] Liu J, Hu Y, Xu Y, Jia Y, Miao L, Wang G. Comparison of Exenatide and Metformin Monotherapy in Overweight/Obese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology* 2017. doi:10.1155/2017/9401606.
- [27] Carls GS, Tan R, Zhu JY, Tuttle E, Yee J, Edelman SV, et al. Real-world weight change among patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and sulfonylureas for type 2 diabetes and the influence of medication adherence. *Obes Sci Pract* 2017;3:342–51. doi:10.1002/osp4.116.
- [28] Majanovic SK, Janez A, Leterov I, Tasic S, Cikac T. The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management Study for Balkan Region (Slovenia, Croatia, Serbia, Bulgaria): A Multicenter, Observational, Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther* 2017;8:929–40. doi:10.1007/s13300-017-0288-x.
- [29] Radermecker RP, Scheen AJ, Au Nom Des investigateurs Médecins Généralistes. Effects of glimepiride (Amarylle) in type 2 diabetic patients: results of the Belgian study RECORD in general medicine. *Rev Med Liege* 2006;61:423–9.
- [30] Devarajan TV, Venkataraman S, Kandasamy N, Oomman A, Boorugu HK, Karupiah SKP, et al. Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of Glimepiride and Sitagliptin in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Indian Multicentric Randomized Trial - START Study. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21:745–50. doi:10.4103/ijem.IJEM_176_17.
- [31] S. COUDREAU. Traitements antidiabétiques et prise de poids 2009. https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/01/traitementantidiabetique_RND21.pdf (accessed October 8, 2019).
- [32] Fehmann HC. The alpha-glucosidase inhibitor miglitol for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the doctor's office. *Fortschr Med Orig* 2001;119 Suppl 2:55–61.
- [33] Olivia J. Phung, PharmD, Jennifer M. Scholle, PharmD, Mehak Talwar, BS, Craig I. Coleman, PharmD. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. | Diabetes | JAMA | JAMA Network 2010. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185654> (accessed October 8, 2019).
- [34] Meneghini LF, Orozco-Beltran D, Khunti K, Caputo S, Damçi T, Liebl A, et al. Weight beneficial treatments for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3337–53. doi:10.1210/jc.2011-1074.

- [35] Gottlieb A, Yanover C, Cahan A, Goldschmidt Y. Estimating the effects of second-line therapy for type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000435. doi:10.1136/bmjdr-2017-000435.
- [36] Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2017;n/a-n/a. doi:10.1111/dom.13221.
- [37] Lee MY, Choi DS, Lee MK, Lee HW, Park TS, Kim DM, et al. Comparison of acarbose and voglibose in diabetes patients who are inadequately controlled with basal insulin treatment: randomized, parallel, open-label, active-controlled study. *J Korean Med Sci* 2014;29:90–7. doi:10.3346/jkms.2014.29.1.90.
- [38] Kudlacek S, Schernthaner G. The effect of insulin treatment on HbA1c, body weight and lipids in type 2 diabetic patients with secondary-failure to sulfonylureas. A five year follow-up study. *Horm Metab Res* 1992;24:478–83. doi:10.1055/s-2007-1003367.
- [39] Courrèges JP, Donnet JP, Gouet D, Jan P, Amin K, Clavel S, et al. P289 Résultats métaboliques obtenus à 2 ans sous pompe à insuline ambulatoire chez des diabétiques de type 2 en échec d'insulinothérapie optimisée. *Diabetes & Metabolism* 2012;38:A98. doi:10.1016/S1262-3636(12)71391-5.
- [40] Kim KJ, Choi JH, Kim KJ, An JH, Kim HY, Kim SG, et al. Determinants of Long-Term Durable Glycemic Control in New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2017;41:284–95. doi:10.4093/dmj.2017.41.4.284.
- [41] William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes | *NEJM*. The New England Journal of Medicine 2008.
- [42] Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:81–96. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.002.
- [43] Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;32:1044–52. doi:10.1345/aph.17360.
- [44] Lin BJ, Wu H-P, Huang HS, Juang J-H, Huarng J, Sison A, et al. Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas. *J Diabetes Complicat* 2003;17:179–85.
- [45] Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:979–83.
- [46] Davidson JA, Jones-Leone A, Wilson TH, Nino A, Forero-Schwanhaeuser S, Reinhardt RR. Albiglutide efficacy and safety in the Latino/Hispanic subpopulation for the integrated phase III program. *Postgrad Med* 2017;129:849–57. doi:10.1080/00325481.2017.1387473.
- [47] Balkau B, Freemantle N, Kawamori R, Pfohl M, Scherbaum W, Vespasiani G, et al. O67 Évolution à 4 ans des traitements insuliniques, de l'HbA1c, des

hypoglycémies et du poids chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) après mise sous insuline – Étude CREDIT. *Diabetes & Metabolism* 2014;40:A16–7. doi:10.1016/S1262-3636(14)72241-4.

- [48] Liu X, Xiao Q, Zhang L, Yang Q, Liu X, Xu L, et al. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18,980 patients with type-2 diabetes mellitus--a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:687–98. doi:10.1002/pds.3586.
- [49] Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 2015;5:e005892. doi:10.1136/bmjopen-2014-005892.
- [50] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet* 2006;368:1696–705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
- [51] Yuasa S, Sato K, Takai M, Ishikawa M, Umezawa S, Kubota A, et al. Factor Analysis of Changes in Hemoglobin A1c After 12 Months of Sitagliptin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res* 2016;8:461–71. doi:10.14740/jocmr2540w.
- [52] Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015;109:378–88. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.025.
- [53] Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016;39:E48-62.
- [54] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x.
- [55] Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Göke R, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract* 2013;67:947–56. doi:10.1111/ijcp.12252.
- [56] Simon D, Detournay B, Eschwege E, Bouée S, Bringer J, Attali C, et al. Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes: Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study. *Diabetes Ther* 2014;5:207–24. doi:10.1007/s13300-014-0064-0.
- [57] Kakara M, Nomura H, Ezaki M, Fukae M, Hirota T, Matsubayashi S, et al. Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A1c-lowering effects by adding treatment of DPP-4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus

- patients based on electronic medical records. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016;30:1282–6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.009.
- [58] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P, Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556–68. doi:10.1016/j.clinthera.2006.10.007.
- [59] Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes (一项为期 54 周的对持续使用二甲双胍与罗格列酮联合治疗的 2 型糖尿病患者加用西格列汀治疗的有效性与安全性的随机安慰剂对照研究)*. *Journal of Diabetes* 2013;5:68–79. doi:10.1111/j.1753-0407.2012.00223.x.
- [60] Ludvik B, Daniela L. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in austrian primary care. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:235–40. doi:10.1007/s00508-011-1559-6.
- [61] Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9:733–45. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x.
- [62] Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When Metformin Is Not Enough: Pros and Cons of SGLT2 and DPP-4 Inhibitors as a Second Line Therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2018. doi:10.1002/dmrr.2981.
- [63] JanuA., J. Scheen. L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS SUGAR : résultats d'une étude observationnelle belge concernant l'utilisation de la sitagliptine chez des patients diabétiques de type 2 2010. https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/40266/1/201003_05.pdf (accessed October 8, 2019).
- [64] Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e005442. doi:10.1136/bmjopen-2014-005442.
- [65] Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:333–47. doi:10.1111/dom.12610.
- [66] Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Ann Med* 2016;48:224–34. doi:10.3109/07853890.2016.1157263.
- [67] Ishii H, Hayashino Y, Akai Y, Yabuta M, Tsujii S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as preferable oral hypoglycemic agents in terms of treatment

- satisfaction: Results from a multicenter, 12-week, open label, randomized controlled study in Japan (PREFERENCE 4 study). *J Diabetes Investig* 2018;9:137–45. doi:10.1111/jdi.12659.
- [68] Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:545–55. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
- [69] Mietlicki-Baase EG, McGrath LE, Koch-Laskowski K, Krawczyk J, Pham T, Lhamo R, et al. Hindbrain DPP-IV inhibition improves glycemic control and promotes negative energy balance. *Physiology & Behavior* 2017;173:9–14. doi:10.1016/j.physbeh.2017.01.038.
- [70] Lee EY, Kim YW, Oh H, Choi CS, Ahn JH, Lee B-W, et al. Anti-obesity effects of KR-66195, a synthetic DPP-IV inhibitor, in diet-induced obese mice and obese-diabetic ob/ob mice. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2014;63:793–9. doi:10.1016/j.metabol.2014.02.011.
- [71] Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;123:192–8. doi:10.1016/j.diabres.2016.12.010.
- [72] Kodera R, Shikata K, Nakamura A, Okazaki S, Nagase R, Nakatou T, et al. The Glucose-lowering Efficacy of Sitagliptin in Obese Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Intern Med* 2017;56:605–13. doi:10.2169/internalmedicine.56.7428.
- [73] Nakamura T, Iwanaga Y, Miyaji Y, Nohara R, Ishimura T, Miyazaki S, et al. Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:54. doi:10.1186/s12933-016-0371-z.
- [74] Takatori S, Hamada Y, Tanaka A, Akiyama S, Namba H, Tanaka M, et al. Factors Contributing to the Clinical Effectiveness of the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics* 2016;38:398–403. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.014.
- [75] Bihan H, Ng WL, Magliano DJ, Shaw JE. Predictors of efficacy of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;121:27–34. doi:10.1016/j.diabres.2016.08.011.
- [76] Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy - Schwarz - 2008 - *Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library* 2008.
- [77] Kwon CS, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res* 2018;18:78. doi:10.1186/s12913-018-2860-0.
- [78] Sandrine Fosse-Edorh. LE POIDS DES COMPLICATIONS LIÉES AU DIABÈTE EN FRANCE EN 2013. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES 2015.

http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35_1.pdf
(accessed October 8, 2019).

- [79] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17–30. doi:10.1007/s00125-008-1157-y.
- [80] Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Mori Y, Yamashita S, Yoshida Y, Kawazu S, et al. Changes in Antidiabetic Drug Prescription and Glycemic Control Trends in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005-2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Intern Med* 2017. doi:10.2169/internalmedicine.9481-17.
- [81] Virally M, Laloi-Michelin M, Coupaye M, Kevorkian J-P, Guillausseau P-J. Diabète de type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives 2005;17:8.
- [82] Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823–8.
- [83] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–65.
- [84] Ministère des Solidarités et de la Santé. Code CIP 2019. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/code-cip> (accessed October 8, 2019).
- [85] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [86] Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association* 1979;74:829. doi:10.2307/2286407.
- [87] Bosi E, Lucotti P, Setola E, Monti L, Piatti PM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes: A review of clinical results. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;82:S102–7. doi:10.1016/j.diabres.2008.10.003.
- [88] Scheen A. Comment je traite ... A propos du positionnement des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) dans le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège* 2015;70.
- [89] Mega C, Teixeira-de-Lemos E, Fernandes R, Reis F. Renoprotective Effects of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2017;2017:5164292. doi:10.1155/2017/5164292.

Annexe 1 : Description des études

Anti-obesity effects of KR-66195, a synthetic DPP-IV inhibitor, in diet-induced obese mice and obese-diabetic ob/ob mice 2014 [70]

Lieu : Corée
Type d'étude : Etude expérimentale sur l'animal
Effectif de la base de données : 16 souris

Weight Beneficial Treatments for Type 2 Diabetes 2011 [34]

Lieu : Miami, Etats-Unis d'Amérique.
Type d'étude : méta-analyse avec articles sélectionnés dans la base de donnée Pubmed
Effectif de la base de données : 126 articles
Critères formels d'inclusion des séjours : Articles étudiant les effets des antidiabétiques oraux sur le poids.

Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A1c-lowering effects by adding treatment of DPP4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus patients based on electronic medical records 2016 [57]

Lieu : Japon
Type d'étude : Etude observationnelle sur dossiers médicaux électroniques
Effectif de la base de données : 1300 niveaux d'HbA1c de 160 patients
Critères formels d'inclusion des séjours : Informations recueillies rétrospectivement. Patients ayant reçu un inhibiteur de la DPP4 entre février 2010 et janvier 2013.

Glycemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials 2014 [64]

Lieu : Naples, Italie
Type d'étude : revue systématique et méta-analyse des essais randomisés à long terme des inhibiteurs de la DPP4 (bases de données : MEDLINE, EMBASE, Scopus et Web of Knowledge jusqu'en décembre 2013).
Effectif de la base de données : 12 articles rapportant 12 essais chez 14 829 participants
Critères formels d'inclusion des séjours : essais d'au moins 76 semaines qui ont fait l'objet d'évaluations intermédiaires et finales de l'HbA1c.

Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study 2006 [58]

Lieu : Texas, Etats-Unis d'Amérique

*Type d'étude : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles d'une durée de 24 semaines.
Effectif de la base de données : 175 patients recevant de la Sitagliptine, et 178 recevant le placebo*

Critères formels d'inclusion des séjours : les patients âgés de \geq ou $=$ 18 ans ayant un taux d'aHbA1c entre 7 et 10%.

Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes 2013 [59]

Lieu : Baltimore, Etats-Unis d'Amérique

Type d'étude : Etude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupe parallèle 54 semaines.

Effectif de la base de données : 41 sites en Amérique du Nord, Amérique du Sud, en Europe et en Asie (278 patients)

Critères formels d'inclusion des séjours : patients ayant une HbA1c de $\geq 7.5\%$ à $\leq 11.0\%$ malgré une combinaison de traitement par metformine (≥ 1500 mg / jour) et rosiglitazone (≥ 4 mg / jour).

Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial 2007 [54]

Lieu : Allemagne

Type d'étude : étude multinationale, randomisée, en groupe parallèle, de non-infériorité, en double aveugle, per protocole

Effectif de la base de données : 1172 patients randomisés (793 inclus dans l'analyse per protocole (Sitagliptin, n = 382 ; Glipizide, n = 411)

Critères d'inclusion : patients diabétiques de type 2 sous metformine et mal équilibrés.

Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin 2007 [61]

Lieu : Danemark

Type d'étude : étude multinationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, en double aveugle.

Effectif de la base de données : 441 patients randomisés, 212 avec glimepiride seul, 229 avec glimepiride + metformine (puis 219 sous placebo et 222 sous sitagliptin)

Critères formels d'inclusion des séjours : : patients de 18 à 75 ans ayant un diabète de type 2, sous glimépiride seul ou glimepiride et metformine ou un autre anti-diabétique oral en mono, bi ou tri-thérapie.

A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients 2015 [49]

Lieu : Naples, Italie

Type d'étude : méta-analyse, la base de données bibliographiques comprenait MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via OVID), la bibliothèque Cochrane, Google Scholar et ClinicalTrials.gov.

Effectif de la base de données : 98 articles pour 24163 participants

Critères formels d'inclusion des séjours : essais contrôlés randomisés, d'une durée de plus de 12 semaines, portant chez des adultes âgés de plus de 18 ans atteint d'un diabète de type 2 non gravidique.

Predictors of efficacy of GLP-1 agonists and DPP4 inhibitors: A systematic review 2016 [75]

Lieu : France et Australie

Type d'étude : recherche entre le 01/01/2011 et le 15/08/2014 sur MEDLINE et EMBASE

Effectif de la base de données : 77 études

Critères formels d'inclusion des séjours : essais contrôlés randomisés d'une durée de 12 à 52 semaines, incluant au moins 10 patients, qui avaient pour critère d'évaluation principal le changement de l'hémoglobine glyquée.

Hindbrain DPP-IV inhibition improves glycemic control and promotes negative energy balance 2017 [69]

Lieu : Etats-Unis d'Amérique

Type d'étude : étude expérimental sur l'animal

Effectif de la base de données : 7 rats mâles adultes

The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes 2006 [50]

Lieu : Toronto, Canada

Type d'étude : méta-analyse avec les bases de données MEDLINE et PubMed (1987-2006)

Effectif de la base de données : 109 articles

Critères formels d'inclusion des séjours : Sélection des publications des 5 dernières années sans exclure les publications plus anciennes qui sont couramment référencées (termes de recherche utilisés : "glp-1", "glucagon", "glucagon-like", "gip", "incrétine", "dipeptidyl peptidase-4" et "diabète")

Incretin-based therapies in type 2 diabetes: A review of clinical results 2008 [87]

Lieu : Milan, Italie

Type d'étude : essais contrôlés en double aveugle contrôlant l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la DPP4 dans le DT2.

Effectif de la base de données : 26 essais pour un total de 13785 patients (11 avec la sitagliptine et 15 avec la vildagliptine)

Critères formels d'inclusion des séjours : patients diabétiques de type 2 sous sitagliptine ou vildagliptine.

The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis 2015 [52]

Lieu : Caroline du Nord, Etats-Unis d'Amérique

Type de base de données : recherche MEDLINE, CENTRAL, EMBASE et CINAHL pour des essais randomisés comparant DPP4 -I aux sulfamides en tant que thérapie complémentaire à la metformine.

Effectif de la base de données : Seize articles ont été inclus.

Critères formels d'inclusion des séjours : études comparant les inhibiteurs de la DPP4 aux Sulfamides chez des patients atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie et ayant rapporté une variation de l'HbA1c moyenne et écart-type (ET) de base à un minimum de 12 semaines. Les articles qui étudiaient la variation du taux d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude, à moins de 12 semaines, ont été exclus. Les revues, les résumés, les lettres aux éditeurs et les études rétrospectives ont été exclus.

Etude SUGAR : résultats d'une étude observationnelle belge concernant l'utilisation de la sitagliptin chez des patients diabétiques de type 2 2010 [63]

Lieu : Belgique

Type d'étude : Etude prospective réalisée en médecine générale, analyse en intention de traiter.

Effectif de la base de données : 635 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : patients de médecins généralistes (155 néerlandophones, 118 francophones).

Le médicament du mois : Jentaducto, combinaison fixe linagliptine-metformine pour le traitement du diabète de type 2 2013 [13]

Lieu : Belgique

Type de base de données : Résultats de différentes études cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la linagliptine à la metformine.

Effectif de la base de données : 35 aticles

Critères formels d'inclusion des séjours : patients diabétiques de type 2 imparfaitement contrôlés par de la metformine a une posologie \geq 1500mg/j.

A propos du positionnement des inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2 2015 [88]

Lieu : Belgique

Type d'étude : essais cliniques contrôlés et études observationnelles.

Effectif de la base de données : 4 essais cliniques contrôlés et 4 études observationnelles pour la première situation, 7 essais cliniques en monothérapie et 3 essais en ajout a la metformine d'au moins 24 semaines concernant l'efficacité, 38 études de 12 semaines concernant la sécurité pour la deuxième situation

Critères formels d'inclusion des séjours : : 3 situations : les patients avec un DT2 de découvert relativement récente, imparfaitement contrôlés par une monothérapie par metformine, les patients DT2 âgés présentant une certaine fragilité, les patients avec une insuffisance rénale chronique modérée à sévère.

The Glucose-lowering Efficacy of Sitagliptin in Obese Japanese Patients with Type 2 Diabetes 2017 [72]

Lieu : Okayama, Japon

Type d'étude : Etude observationnelle prospective, de cohorte, multicentrique (12 hôpitaux et 6 cliniques), sans placebo.

Effectif de la base de données : 162 patients ambulatoires

Critères formels d'inclusion des séjours : diabétiques de type 2 de plus de 20 ans avec une HbA1c entre 6,5 et 10%

Factor Analysis of Changes in Hemoglobin A1c After 12 Months of Sitagliptin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes 2016 [51]

Lieu : Kanagawa, Japon

Type d'études : Les trois études (ASSET-K, ASSIST-K et ATTEST-K) étaient des études multicentriques observationnelles avec une période de suivi d'un an.

Effectif de la base de données : 1.074 patients suivi par des diabétologues sans insuline, 854 patients suivis par des diabétologues avec insuline et 411 patients suivis par des non-diabétologues.

Critères formels d'inclusion des séjours : patients de plus de 20 ans atteints de diabète de type 2 fréquentant les établissements médicaux affiliés à l'Association des médecins Kanagawa et utilisant la sitagliptine durant 1 an. Chez tous les patients, le contrôle de la glycémie était inadéquat pendant au moins 1 mois avant le début de l'administration de la sitagliptine malgré un régime / exercice physique ou un régime / exercice combiné à un agent antidiabétique.

Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in austrian primary care 2011 [60]

Lieu : Autriche

Type d'étude : Etude observationnelle

Effectif de la base de données : 679 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : des patients avec un IMC > 26 kg/m² et un taux d'HbA1c > 7% suivi pendant 6 mois.

Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency 2013 [68]

Lieu : Etats-Unis d'Amérique

Type d'étude : étude multinationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles de 54 semaines. Randomisation 1: 1 sitagliptine ou glipizide. La randomisation a été stratifiée par : 1) le statut rénal (insuffisance rénale modérée ou sévère) ; 2) l'histoire de la maladie cardiovasculaire ; et 3) l'histoire de l'insuffisance cardiaque.

Effectif de la base de données : 426 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : patients atteints de DT2 et d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère avec un taux d'HbA1c $\geq 7,0$ et $\leq 9,0\%$ et ≥ 30 ans.

Important differences in the durability of glycemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study 2016 [66]

Lieu : Nottingham, UK

Type d'étude : Etude de cohorte rétrospective. Analyse de cohorte rétrospective des données de la base de données du Health Improvement Network (THIN), qui contient des données de patients anonymes provenant de plus de 400 pratiques générales en Angleterre et au Pays de Galles.

Effectif de la base de données : 20 070 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : patients de plus de 18 ans qui ont été nouvellement traités avec un sulfamide hypoglycémiant (SU), un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4) ou thiazolidinedione (TZD) suite à l'échec du traitement par metformine.

The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18 980 patients with type-2 diabetes mellitus—a meta-analysis 2014 [48]

Lieu : Chongqing, Chine

Type d'étude : Recherche exhaustive d'essais contrôlés randomisés ≥ 24 semaines comparant le traitement par les inhibiteurs de la DPP-IV au placebo, à la metformine et aux sulfonyles + metformine. Méta-analyse

Effectif de la base de données : Vingt-trois ECR, 18 980 patients
Critères formels d'inclusion des séjours : Recherche bibliographique approfondie de PubMed, Medline et Embase publiés avant le 31 janvier 2013. Essais contrôlés prospectifs et randomisés \geq 24 semaines, ayant au moins 50 sujets dans chaque branche, avec des patients adultes diabétiques de type 2, comparant les inhibiteurs de la DPP-IV avec le placebo, les inhibiteurs de la DPP-IV + la metformine avec la metformine et les inhibiteurs de la DPP-IV + la metformine avec les sulfonyles + la metformine.

Factors Contributing to the Clinical Effectiveness of the DPP4 Inhibitor Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes 2016 [74]

Lieu : Shitsukawa, Japan
Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective menée à l'hôpital universitaire d'Ehime utilisant les données des dossiers médicaux de patients
Effectif de la base de données : 80 patients
Critères formels d'inclusion des séjours : 80 patients ont été répartis en 4 groupes : (1) traitement par SITA en monothérapie (SITA-A; n = 16); (2) traitement combiné avec un SU sans modification de la dose (SU + SITA, n = 29); (3) arrêt du prétraitement avec des médicaments antidiabétiques et une monothérapie SITA nouvellement instaurée (SITA-AD, n = 18); et (4) un traitement combiné avec un SU à dose réduite SITA (L-SU + SITA; n = 17)

The effects of sitagliptin, a DPP4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. 2017 [71]

Lieu : Izmir, Turkey
Type d'étude : Etude prospective et observationnelle
Effectif de la base de données : 253 patients
Critères formels d'inclusion des séjours : patients âgés atteints de diabète de type 2, admis au département de gériatrie à l'hôpital universitaire de Dokuz Eylul entre janvier 2012 et mars 2015.

Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy 2008 [76]

Lieu : Vienne, Autriche
Type d'étude : Le modèle Januvia Diabetes Economic (JADE) est un modèle de simulation d'événements développé pour projeter les impacts à long terme de différentes interventions sur les résultats liés au diabète.

Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease : a 12-month follow-up 2016 [73]

Lieu : Osakasayama, Japon

Type d'étude : étude prospective, multicentrique et observationnelle

Effectif de la base de données : 205 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : patients ≥ 20 ans atteints de diabète de type 2 (avec hémoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,2\%$ glycémie à jeun ≥ 110 mg / dL, ou glucose postprandial ≥ 140 mg / dL malgré un régime alimentaire et un exercice appropriés, des antihyperglycémiantes oraux ou une insulinothérapie), ayant plus d'un facteur de risque cardiovasculaire majeur (parmi l'hypertension, la dyslipidémie, l'événement CV antérieur, l'âge avancé (≥ 65 ans), le tabagisme actuel, l'obésité (indice de masse corporelle ≥ 25) et l'hyper-uricémie) et ayant été traités avec la sitagliptine pendant 12 mois.

Renoprotective Effects of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin : A Review in Type 2 Diabetes 2017 [89]

Lieu : Portugal

Type d'étude : revue vise à donner un aperçu des connaissances actuelles dans le domaine des actions néoprotectrices de la sitagliptine.

Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE) 2013 [55]

Lieu : : Louvain, Belgique.

Type d'étude : étude de cohorte observationnelle prospective dans différents centres dans 27 pays d'Europe, Amérique centrale et latine, Asie et Moyen-Orient

Effectif de la base de données : 28 442 patients recevant une bithérapie, y compris la vildagliptine, et 15 349 patients recevant un nouvel inhibiteur de la non-DPP4 ajouté à la monothérapie précédente.

Use of Vildagliptin in Management of Type 2 Diabetes : Effectiveness, Treatment Persistence and Safety from the 2-Year Real-Life VILDA Study 2014 [56]

Lieu : France

Type d'étude : étude de cohorte prospective observationnelle

Effectif de la base de données : 1700 patients

Critères formels d'inclusion des séjours : Patients recrutés par un échantillon représentatif national de médecins généralistes et de diabétologues entre mars 201 et décembre 2011. Informations recueillies par questionnaire rempli par le médecin.

When Metformin Is Not Enough : Pros and Cons of SGLT2 and DPP- Inhibitors as a Second Line Therapy 2018 [62]

Lieu : Italie, Espagne, Etats-Unis d'Amérique

Type d'étude : Revue comparative
Effectif de la base de données : 143 études
Critères formels d'inclusion des séjours : Etudes comparants l'efficacité et les effets indésirables des Inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 (SGLT2) et des inhibiteurs de la DPP4.

Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas 2016 [65]

Lieu : Danemark, Etats-Unis d'Amérique
Type d'étude : Revue comparative
Effectif de la base de données : 153 études
Critères formels d'inclusion des séjours : Etudes comparants les inhibiteurs des DPP4 avec les sulfamides.

AUTEUR : Nom : BOULLENGER

Prénom : Léna

Date de Soutenance : 24 octobre 2019

Titre de la Thèse : Diabétiques de type 2 suivis en médecine générale : séquences de traitements et évolution du poids et de l'HbA1c.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Médecine générale*

DES + spécialité : *DES Médecine Générale*

Mots-clés : Diabète type 2, suivi, poids, HbA1c

Résumé :

Contexte : Le diabète de type 2 est un problème de santé publique en raison de sa prévalence croissante et du coût financier important dû au taux élevé de complications. Sa prise en charge est basée sur le respect des règles hygiéno-diététiques, l'introduction d'un antidiabétique oral puis lorsque l'insulino-déficience devient trop importante la mise en place d'insuline. Son suivi repose sur le contrôle de l'HbA1C, du poids et la recherche des complications.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte historique dans un cabinet de trois médecins généralistes de Tourcoing. Les données ont été collectées de Janvier 2006 à Mai 2018. Tous les patients ont été divisés en séquences dépendantes du temps en fonction de leurs différents traitements. La durée de suivi médian est de 3.51 ans.

Résultats : Le traitement par biguanides est le plus prescrit, suivi par les inhibiteurs de la DPP4. La proportion de patient sous insuline augmente avec le temps (25,7% à 10 ans). Les patients diabétiques ont débuté un régime à l'âge de 54,7 ans, puis un traitement par ADO à 56,6 ans et enfin l'insuline à l'âge de 62,5 ans. Le poids augmente après deux ans de stabilité sous mesures hygiéno-diététiques, est stable sous ADO, diminue sous insuline avec cependant un effet rebond à 2,5 ans. Le taux d'HbA1c augmente lentement après deux ans de légère diminution sous mesures hygiéno-diététiques, est stable sous ADO, diminue sous insuline avec cependant un effet rebond à 2,5 ans.

Conclusion : Nous avons étudié le suivi du patient diabétique de type 2 en médecine générale, certains résultats sont concordants avec la littérature alors que d'autres ne le sont pas.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard

Assesseurs : Madame le Professeur Monique Romon
Madame le Professeur Pierrette Perimenis
Monsieur le Docteur Matthieu Calafiore