

UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

Faculté de Médecine SIMONE VEIL

Année 2018

N°

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME**  
**D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 Octobre 2018

Par

Mme Séverine STEENKISTE

Née le 24 Novembre 1988 à Melun

**Bénéfices et risques des Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4  
dans le traitement du diabète de type 2**

*Contribution à la « Top 5 list » française en médecine générale*

*Synthèse de la littérature et élaboration de guides médecins et patients*

D.E.S DE MEDECINE GENERALE

JURY

Président : Professeur Mario SPERANZA

Directeur de thèse : Docteur Pascal CLERC

Membres du jury : Professeur Maria-Antonietta D'AGOSTINO, Professeur Marie HERR-BREGET,  
Docteur Agnès KIRRMANN, Docteur Omid-Amir MOAZAMI, Professeur Alain JAMI

## Remerciements

Au Professeur Mario Speranza, président du jury, ainsi qu'à l'ensemble des membres du jury, merci d'avoir pris le temps d'étudier et d'évaluer mon travail.

Au Docteur Pascal Clerc, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse pour clore ces longues études. Merci aussi d'avoir, au cours des deux stages, partagé tes connaissances, ta démarche réflexive et rigoureuse, et d'avoir intégré dans ton enseignement des conseils concrets de pratiques (postures du médecin et des patients...). Tu es devenu mon mentor. Je suis heureuse de continuer à travailler avec toi et de te remplacer !

Au Docteur Mathilde François, merci de m'avoir permis de participer à ce projet formidable qu'est la Top five list. Merci de nous avoir embarqués dans cette aventure pleine de péripéties tout en nous communiquant ta passion pour la recherche. Ta rigueur scientifique, ta patience, ta bonne humeur, et sans oublier ton art de débloquer les situations complexes en un rien de temps, nous ont guidés durant toute l'étude.

Au Docteur Agnès Hazard, merci pour ton aide, ta disponibilité, et pour nous avoir accompagnés tout au long de ce projet.

Au Docteur Cécile Pino, merci pour nous avoir formés à la revue de littérature et au Docteur Lucie Fournier, merci pour ton aide et ton expertise en épidémiologie.

A Madame Catherine Tellaa, merci pour votre aide dans l'élaboration de l'équation de recherche.

A la « TOP 5 Family Rtéto », merci pour ce merveilleux groupe de travail, de soutien et d'entraide conjugué à une fantastique ambiance, aux interminables fous rires, et y associant aussi plaisir culinaire entre petits-déjeuners, restos du midi, apéros, voire soirées !!! Bref, quelle joie de se retrouver tous les jeudis !

A Hery, binôme, collègue et ami, c'était déjà un plaisir d'avoir beaucoup échangé avec toi durant tout l'internat, mais je suis heureuse que l'on ait partagé ensemble cette expérience. C'était vraiment agréable de profiter de moments de bonne humeur durant ce long travail.

Aux Docteurs Marie-Hélène Certain et Patricia Yvon, je suis ravie de travailler avec vous et de vous remplacer. Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse, et votre patience quand je débarque avec toutes mes questions !

Aux Docteurs Franz Bernard, Luc-Henri Lainé, Delphine Julien-Labruyère, Caroline Pourquié, Marianne Flenet, Jens Marie, je vous remercie d'avoir participé à ma formation et de vos précieux conseils.

Au Docteur Sylvie Nguyen-Machet, merci d'avoir conforté mon choix de faire médecine et au Docteur Hugues Delahousse, merci d'avoir confirmé ma décision de choisir la médecine générale lors de mon stage en tant qu'externe !

A Sébastien, mon mari, merci d'avoir été mon pilier tout au long de ces études. Mais plus largement, tu embellis mon quotidien, et tu me procures aussi des moments de bonheur absolu. Tout en m'offrant la possibilité d'être complètement moi-même, tu portes toujours sur moi un regard d'une grande bienveillance. Quel délice que tout soit si simple avec toi !

A mes parents et mes sœurs Delphine et Catherine, merci de m'avoir accompagnée, soutenue et aussi supportée tout au long de ces études sans fin ! Vous avez tout fait pour me remotiver dans les moments de lassitude, pour me donner de la joie dans les moments difficiles, m'écouter quand j'en avais besoin. Merci mon Chou-Fleur pour tes bons petits plats, La Moun pour tes innombrables allers/retours au Bourget avec bien souvent des petites surprises, et les Sisters pour m'avoir sortie quand j'en avais besoin !

A Juliette, Justine, Yaelle, Alexandre et Pierre, mes amis les plus proches, merci d'avoir été présents, de m'avoir encouragée, et d'avoir cru en moi tout au long de mes études. Vous êtes toujours là, dans les meilleurs moments, mais également dans les plus difficiles. Je me réjouis que nos amitiés s'enracinent dans le temps, malgré la distance, vos séjours plus ou moins prolongés dans les pays les plus improbables du monde, vous avez quand même fait fort sur certaines destinations, sauf toi ma petite Justine bien ancrée dans les Yvelines !

A toute l'équipe de la MSP des Mureaux, merci d'allier la bonne humeur au travail. J'ai hâte de vous rejoindre et de déposer ma plaque ! Attention au débarquement..!

## Table des matières

Remerciements .....	2
Table des matières .....	4
Table des figures.....	7
Glossaire .....	9
PARTIE 1 : Etat de l'art.....	10
I. La surmédicalisation.....	10
1. Introduction.....	10
2. Naissance des « Top 5 lists » : « Traiter moins pour soigner mieux ! » .....	11
3. « Top 5 list » française en médecine générale.....	12
II. Méthode de travail pour la réalisation de la revue de la littérature et des guides médecins et patients .....	20
1. Généralités .....	20
2. Etapes de réalisation de notre travail de recherche.....	24
III. Le diabète de type 2.....	30
1. Généralités .....	30
2. Physio-pathologie.....	34
3. Les objectifs glycémiques.....	46
4. Traitements .....	50
5. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique .....	57
IV. Les inhibiteurs de la DPP4 .....	62
1. Les incrétines.....	62
2. La place des inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2 .....	67
3. Inhibiteurs de la DPP4 en France .....	68
4. Coût des inhibiteurs de la DPP4 .....	70

PARTIE 2 : Article IMRAD.....	71
Résumé.....	71
I. Introduction .....	74
II. Matériel et Méthodes .....	75
1. Critères d'inclusion des études pour la synthèse.....	75
2. Méthode de recherche pour l'identification des études .....	76
3. Elaboration des guides .....	78
III. Résultats.....	79
1. Résultats de la recherche .....	79
2. Détail sur les 3 essais contrôlés randomisés admissibles SAVOR-TIMI 53 (72), EXAMINE (73) et TECOS (74).....	80
3. Les 4 méta-analyses sélectionnées .....	82
4. Guide destiné aux médecins .....	84
5. Guide destiné aux patients.....	87
IV. Discussion.....	90
V. Conclusion .....	96
Bibliographie .....	97
Annexes .....	103
I. Annexe 1 : les « Top 5 lists » en médecine générale dans les autres pays :.....	103
1. La « Top 5 list » des Etats-Unis (11) .....	103
2. La « Top 5 list » du Canada (12) .....	103
3. La « Top 5 list » de la Suisse (13).....	103
4. La « Top 5 list » de l'Australie (14) .....	104
5. La « Top 5 list » de l'Italie (15) .....	104
6. La « Top 5 list » du Royaume-Uni (16) .....	104
II. Annexe 2 : équations de recherche .....	106

1. Equation Pubmed .....	106
2. Equation Embase.....	108
III. Annexe 3 : grille de lecture R-AMSTAR .....	111
IV. Annexe 4 : calcul risque relatif et intervalle de confiance pour insuffisance cardiaque sévère pour les 3 essais SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS .....	118

## Table des figures

Figure 1 : Protocole de l'étude Top five list en Médecine Générale Française .....	16
Figure 2 : Étapes de réalisation d'une revue systématique .....	21
Figure 3 : Evidence Based Medicine.....	22
Figure 4 : Grades des recommandations HAS.....	24
Figure 5 : PICO .....	26
Figure 6 : Syndrome métabolique selon critères du NCEP-ATP III.....	34
Figure 7 : Comparaison du syndrome métabolique selon OMS et NCEP-ATP III.....	34
Figure 8 : Sécrétion d'insuline par la cellule après stimulation par du glucose.....	36
Figure 9 : Effets pléiotropes de l'insuline .....	37
Figure 10 : Action de l'insuline sur le transport du glucose .....	38
Figure 11 : Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte.....	40
Figure 12 : Cinétiques de l'insulinosécrétion après glucose intra-veineux.....	43
Figure 13 : Anomalies qualitatives de l'insuline dans le diabète de type 2.....	44
Figure 14 : Anomalies métaboliques dans le diabète de type 2 .....	45
Figure 15 : Phases successives conduisant au diabète de type 2 .....	45
Figure 16 : HbA1c cible selon recommandation HAS.....	46
Figure 17 : Etudes d'intensification du contrôle glycémique.....	49
Figure 18 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 – Partie 1 ....	59
Figure 19 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 – Partie 2 ....	61
Figure 20 : « Effet incrétine » .....	63
Figure 21 : Diminution de « l'effet incrétine » dans le diabète de type 2 .....	66
Figure 22 : Comparaison entre analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4 .....	67
Figure 23 : Posologie des inhibiteurs de la DPP4 commercialisés en France .....	68

Figure 24 : Différentes associations d'inhibiteurs de la DPP4 à la metformine .....	68
Figure 25 : Structure chimique des inhibiteurs de la DPP4.....	69
Figure 26 : Coût global des inhibiteurs de la DPP4 pour l'Assurance Maladie .....	70
Figure 27 : Coût unitaire des inhibiteurs de la DPP4 pour l'Assurance Maladie .....	70
Figure 28 : Diagramme de flux PRISMA .....	80
Figure 29 : Caractéristiques des essais contrôlés randomisés admissibles .....	81
Figure 30 : Comparaison des 4 méta-analyses admissibles .....	82
Figure 31 : Critères de jugement et résultats des 4 méta-analyses admissibles .....	83
Figure 32 : Résultats pour le critère « Hospitalisation pour IC » de l'étude EXAMINE.....	92



## **Glossaire**

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATP : Adénosine TriPhosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BIUM : Bibliothèque Inter-Universitaire de Médecine

CESP : Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

DPP4 : Dipeptidyl Peptidase 4

EBM : Evidence Based Medicine

GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide

GLP1 : GlucagonLike Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPLESP : Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique

MeSH : Medical Subject Headings

NNH : Number Needed to Harm

NNT: Number Needed to Treat

PICO : Patient, Population or Problem ; Intervention ; Comparison ; Outcome

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PSA : Prostate Specific Antigen

R-AMSTAR : A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (R pour révisé)

## **PARTIE 1 : Etat de l'art**

### **I. La surmédicalisation**

#### **1. Introduction**

Le phénomène de surmédicalisation se définit comme « tout traitement dispensé en l'absence de bases médicales probantes ou lorsque les bénéfices ne compensent pas les risques » (1).

Ce phénomène implique non seulement les médecins, mais aussi les patients. En France, un sondage Taylor Nelson Sofres (TNS) a été réalisé en 2012 sur 803 médecins (hospitaliers, spécialistes et généralistes libéraux) pour la Fédération Hospitalière de France (FHF) (2). Les deux principales causes de prescription d'actes médicaux injustifiés étaient la pression des patients (85%) et la peur du risque judiciaire (58%).

Dans 3 études américaines conduites en 2009 et entre février 2012 et mars 2013, sur des échantillons représentatifs de médecins en soins primaires, les facteurs qui amenaient les médecins à surprescrire étaient, selon les études (3–5) :

- La peur de la faute professionnelle (entre 52% et 76% des médecins),
- Les mesures de performances cliniques (52%),
- Le manque de temps (entre 13 et 40%),
- « Juste pour être sûr » (36%),
- La volonté d'avoir plus d'informations pour se rassurer (30%),
- L'insistance du patient pour avoir son test (28%)
- La volonté que le patient soit satisfait (23%)

La surmédicalisation est délétère pour la santé des patients via deux mécanismes :

- Le surdiagnostic, quand une maladie est diagnostiquée alors qu'elle ne sera ni symptomatique, ni mortelle (6)
- Le surtraitement, exposant des patients ayant des problèmes de santé légers aux effets indésirables des traitements avec un bénéfice attendu modeste ou nul.

Les conséquences sont également d'ordre économique via des dépenses de santé inutiles. Aux Etats-Unis, l'étude la plus large ayant guidé la réforme du système de santé du président Obama a été réalisée en 2009 sur les bénéficiaires du medicare (7,8). Elle a permis de mettre en évidence des variations régionales dans les dépenses de santé et de quantifier la surmédicalisation à 30% des coûts de santé (9).

En France, les données rapportent de fortes variations des dépenses de santé selon les régions, sans amélioration de l'état de santé des patients. Si tous les médecins généralistes alignaient leurs prescriptions médicamenteuses sur le taux régional moyen, le montant des économies générées pour l'assurance maladie serait de 400 millions d'euros (10).

## 2. Naissance des « Top 5 lists » : « Traiter moins pour soigner mieux ! »

La lutte contre la surmédicalisation devient ainsi un enjeu majeur pour différents pays à travers le monde. Les Etats-Unis sont les premiers en 2012 à initier une « Top 5 list » en médecine générale (11). L'objectif est d'encourager les médecins et les patients à discuter ensemble des actes médicaux injustifiés et potentiellement néfastes pour le patient afin d'en diminuer le taux de prescription. Le principe repose sur l'identification de 5 traitements, tests ou procédures répondant aux critères suivants :

- Etre fréquemment prescrits,
- Ne pas avoir apporté la preuve de leur efficacité,
- Exposer le patient à des préjudices potentiels,

- Avoir un coût important pour le système de santé.

Actuellement, plus de 60 spécialités médicales dans 12 pays en ont réalisées. En médecine générale, les « Top 5 lists » ont été menées dans 6 pays, à savoir : les Etats-Unis (11), le Canada (12), la Suisse (13), l’Australie (14), l’Italie (15) et le Royaume-Uni (16) en Annexe 1. On peut noter de nombreuses différences entre ces listes, reflétant les spécificités propres à chaque pays.

### 3. « Top 5 list » française en médecine générale

#### a. Porteurs du projet et financement

Ce projet est mené au sein de la faculté de Médecine Simone Veil de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (département 78) par le Docteur Mathilde François, responsable scientifique du projet, médecin généraliste, et responsable scientifique de l’antenne Ile-de-France du Réseau Sentinelles. Le réseau Sentinelles est une plateforme de recherche et de veille en médecine générale intégrée à l’Institut Pierre Louis d’Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP).

Le protocole de recherche a été rédigé par le Dr Agnès Hazard, assistante spécialiste universitaire à la faculté de St-Quentin-en-Yvelines, en collaboration avec Cécile Pino membre de l’IPLESP, docteure en épidémiologie et animatrice de l’antenne Ile-De-France du réseau Sentinelles.

Ce projet est soutenu par le Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), et le Département de Médecine Générale de l’Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.

Cette étude a fait l'objet d'une réponse à un appel d'offre de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et a obtenu un financement de 50 000€. Le CESP participe également au financement de cette étude à hauteur de 10 000€.

#### b. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'obtenir une « Top 5 list » en médecine générale en France. L'objectif secondaire est de réaliser une deuxième liste, résultant de l'opinion des patients, et d'étudier d'éventuelles discordances entre les deux listes, c'est-à-dire entre le point de vue des médecins et celui des patients.

La finalité est de diminuer les prescriptions des 5 services médicaux sélectionnés, en sensibilisant non seulement les médecins, mais également les patients sur leur balance bénéfice/risque défavorable.

Cette étude présente comme spécificité d'impliquer en grande partie les médecins de terrain. En effet, la majorité des listes a été réalisée jusqu'alors sur un consensus de professionnels médicaux dirigeant des sociétés savantes ou des départements de médecine. Les patients n'ont par ailleurs jamais été consultés jusqu'à présent, bien qu'ils interviennent dans le processus de surmédicalisation. Une thèse de type qualitative est également en cours au sein de la faculté de médecine de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines afin d'étudier le point de vue des patients.

#### c. Méthode

Le protocole de recherche a fait l'objet d'une publication dans la revue *Exercer* (17). Cette étude s'est appuyée sur la méthode Delphi, qui a été largement utilisée dans les « Top 5 lists » déjà réalisées. L'objectif de cette méthode est d'obtenir un consensus sur un sujet bien défini à partir d'opinions divergentes d'un groupe d'experts (18). La méthode repose sur une série

de questions qui se déroule par étapes successives, où l'information du tour précédent est reprise pour l'étayer au tour suivant. Les médecins ont répondu de manière anonyme, et sans connaître les réponses des autres médecins.

Le panel de médecins recrutés est composé de 40 médecins généralistes :

- 30 médecins généralistes, issus du réseau Sentinelles, ayant une activité libérale en France métropolitaine, sélectionnés de manière à constituer un panel varié en termes de répartition géographique, localisation en milieu urbain/rural, taille de cabinet et d'âge. Les médecins Sentinelles sont représentatifs des médecins généralistes français en termes d'âge et de pratique (19).
- 10 médecins généralistes ayant une activité universitaire en France, sélectionnés pour leur expertise en épidémiologie et/ou leur expertise sur le sujet de la surmédicalisation.

Le panel de patients proviendra de la cohorte Grippenet coordonnée par le réseau Sentinelles (20).

L'étude GrippeNet.fr a débuté en janvier 2012 afin d'obtenir des données épidémiologiques sur la grippe directement auprès de la population générale. Cette cohorte regroupe plus de 6500 participants, volontaires et bénévoles.

Parmi eux, 80% ont manifesté leur intérêt pour participer à d'autres études.

La population Grippenet (21) n'est pas représentative de la population générale car les participants sont plus âgés, sont plus fréquemment des femmes et ont un niveau d'éducation plus élevé, ce qui ne représente pas un obstacle avec l'utilisation d'une méthode Delphi. Cette population possède néanmoins de grands atouts pour ce projet car elle présente un intérêt

marqué pour les problèmes de santé publique et une forte motivation pour participer à de nouveaux projets de recherche. Tous les patients de la cohorte, volontaires pour participer à l'étude et ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste dans les 12 mois précédents, seront inclus.

Les patients de la cohorte Grippenet seront sollicités via un encart d'appel à participation présent sur leur page Grippenet.

La méthode Delphi et les différentes étapes de l'étude sont présentées dans la figure ci-dessous (17) :

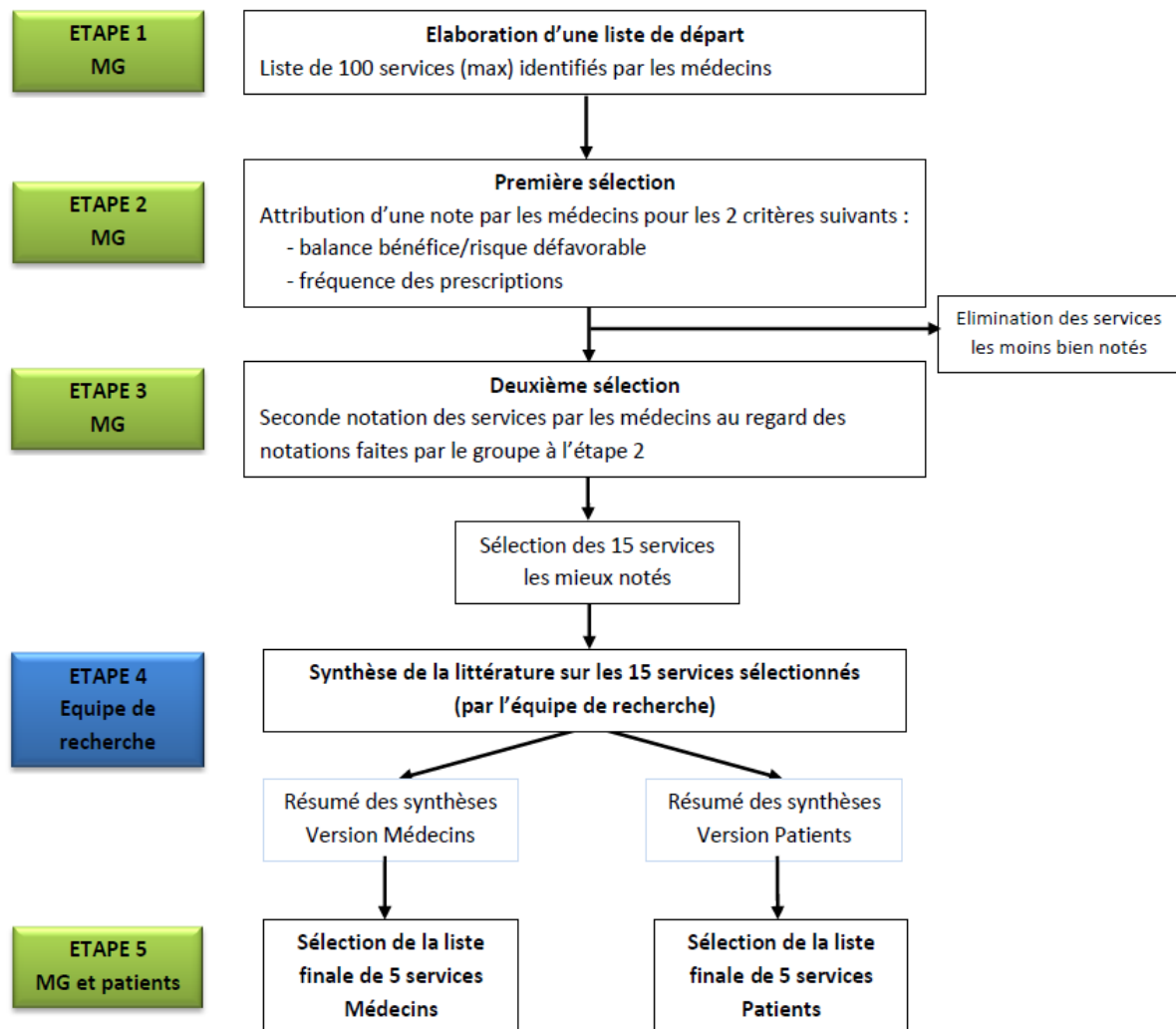


Figure 1 : Protocole de l'étude Top five list en Médecine Générale Française

- **Etape 1 : Elaboration de la liste de départ**

Il a été demandé aux médecins de fournir une liste de services médicaux (tests, traitements ou procédures) dont les taux de prescription doivent être réduits de façon prioritaire en médecine générale en France et répondant aux 3 critères suivants :

- Balance bénéfice/risque défavorable : le service médical n'a pas apporté la preuve d'un bénéfice pour le patient et/ou les bénéfices ne compensent pas les risques associés,



- Fréquence de prescription élevée : le service médical est couramment prescrit,
- Faisabilité : le service médical relève du champ de compétence des médecins généralistes et ceux-ci ont la possibilité de réduire leur prescription.

Pour chaque service, l'indication de prescription devait être précisée.

436 services ont constitué la liste de départ. Après exclusion des doublons, la liste finale était composée de 91 services.

- **Etape 2 : Première sélection.**

Il a été demandé aux praticiens d'attribuer des notes à chaque service selon 2 critères :

- Leur niveau d'accord sur l'aspect défavorable de la balance bénéfice/risque, sur une échelle de Likert à 5 points.
- La fréquence estimée de prescription du service en médecine générale, sur une échelle de Likert à 5 points.

Une nouvelle liste constituée des services médicaux les plus prescrits et les plus défavorables en termes de balance bénéfiques/risques a été établie, en sélectionnant ceux ayant reçu une note supérieure à 3 chez 70% des participants en termes de balance bénéfiques/risques et une note supérieure à 2 en termes de fréquence de prescription chez plus de 50% des participants.

- **Etape 3 : Deuxième sélection.**

La liste des services médicaux retenus à l'étape 2 a été présentée à chaque médecin, en y associant les réponses des autres médecins lors de l'étape précédente. Chaque médecin avait la possibilité, s'il le souhaitait, de modifier ou de conserver sa réponse de l'étape 2, au regard des réponses fournies par le groupe.

A la fin de cette étape, les 15 services fréquemment prescrits avec les balances bénéfice/risque les plus défavorables ont été sélectionnés :

1. L'utilisation des AINS dans la sinusite aiguë ou l'angine.
2. Les vasodilatateurs dans l'artérite oblitérante des membres inférieurs.
3. Les anticholinestérasiques et la mémantine dans les troubles cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer.
4. La prescription d'un traitement homéopathique en prophylaxie antigrippale (influenzinum).
5. Les benzodiazépines dans le trouble anxieux généralisé, l'insomnie et chez la personne âgée.
6. Efficacité du scanner dans les lombalgies communes de moins de 6 semaines.
7. Les inhibiteurs de la DPP4 dans le diabète de type 2.
8. Les antitussifs et les mucolytiques dans la prise en charge de la toux.
9. Le dépistage du cancer du sein par mammographie chez les femmes de 40 à 74 ans.
10. L'allopurinol dans l'hyperuricémie asymptomatique en prévention d'une première crise de goutte, d'une hypertension artérielle, d'une pathologie cardio-vasculaire et rénale.
11. L'utilisation du Tramadol (associé ou non au Paracétamol) dans la prise en charge antalgique des personnes âgées.
12. Le dosage du PSA en prévention primaire du cancer de la prostate.
13. Les statines en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez le sujet âgé.
14. Les inhibiteurs de la pompe à protons au long cours sans révision de l'indication.
15. Les antibiotiques dans la grippe non compliquée, les bronchites aiguës, les rhinopharyngites aiguës et les otites séro-muqueuses.

- **Etape 4 (en cours) : Réalisation des guides et synthèse de la littérature**

Une synthèse de la littérature a été réalisée pour chacun des 15 services de la liste afin d'évaluer les bénéfices et les risques de chacun, puis a été résumée sous forme de guides en deux versions, une pour les médecins, et une seconde pour les patients.

- **Etape 5a (à venir) : Sélection de la liste finale de 5 services par les praticiens**

L'étape finale sera réalisée auprès des mêmes médecins que l'enquête Delphi. Les 15 services médicaux sélectionnés à l'étape 3 seront présentés à chaque médecin, accompagnés des

résumés des synthèses de la littérature (version médecins). Les médecins sélectionneront et classeront les 5 services parmi les 15, dont ils jugent que les taux de prescription doivent être réduits de façon prioritaire dans la lutte contre la surmédicalisation. Les 5 services ayant obtenu les meilleurs classements seront sélectionnés pour constituer la liste finale.

- **Etape 5b (à venir) : Sélection de la liste complémentaire de 5 services par les patients.**

Le principe sera identique dans le groupe des patients. Les 15 services seront présentés, accompagnés des résumés des synthèses de la littérature (version patients). Les patients sélectionneront et classeront les 5 services médicaux dont les taux de prescription doivent être réduits de façon prioritaire dans la lutte contre la surmédicalisation. Les 5 services ayant obtenu les meilleurs classements seront sélectionnés pour constituer la liste complémentaire.

Les discordances entre les deux listes seront analysées et utilisées pour la conception de l'étude ultérieure.

d. Participation à l'étape 4 de la « Top 5 list » française en médecine générale

Les différentes revues de la littérature et les guides ont été réalisés par 17 internes en médecine générale dans le cadre de leur thèse d'exercice de médecine. Initialement, nous étions 15 internes, chaque interne ayant son item, mais il a été nécessaire de partager l'item « Benzodiazépines dans le trouble anxieux généralisé, l'insomnie et chez la personne âgée » en 3 sous-groupes, compte tenu de l'ampleur du travail qu'il représentait, et ainsi de recruter deux internes supplémentaires. Les 17 internes ont constitué 7 binômes et un trinôme.

En effet, chaque item a fait l'objet d'un travail avant tout individuel, mais également en binôme (recherche en double aveugle pour la réalisation de la revue systématique), et en groupe (pour la cohérence globale notamment au niveau méthodologique).

Mon travail a porté sur l'item suivant : « Les inhibiteurs de la DPP4 dans le diabète de type 2 ». En parallèle, j'étais le second investigateur sur le travail de mon binôme Hery Teyssier qui portait sur : « Les antibiotiques dans la grippe non compliquée, les bronchites aiguës, les rhinopharyngites aiguës et les otites séro-muqueuses ».

Le groupe d'internes a bénéficié d'une formation de 8 demi-journées sur la lecture critique d'articles et sur la réalisation d'une revue systématique de la littérature par Mathilde FRANCOIS, responsable de l'étude, et Cécile PINO, membre de l'IPLESP, docteure en épidémiologie et animatrice de l'antenne Ile-De-France du réseau Sentinelles.

## II. Méthode de travail pour la réalisation de la revue de la littérature et des guides médecins et patients

### 1. Généralités

#### a. Définition

Selon le Cochrane Handbook (22), l'objectif d'une revue systématique de la littérature est de rassembler toutes les données empiriques afin de répondre à une question de recherche spécifique. La méthodologie suivie pour sa réalisation a pour but de limiter les biais et de rendre les résultats de la recherche les plus fiables possibles, pour pouvoir en tirer des conclusions et prendre des décisions.

Ses principales caractéristiques sont :

- Un ensemble clairement défini d'objectifs avec des critères d'admissibilité prédéfinis pour les études
- Une méthodologie explicite et reproductible
- Une recherche systématique visant à identifier toutes les études qui répondent aux critères d'admissibilité
- Une évaluation de la validité des résultats des études incluses, par exemple par l'évaluation du risque de biais
- Une présentation systématique et une synthèse des caractéristiques et des résultats des études incluses.

Les étapes de réalisation d'une revue systématique de la littérature sont décrites dans le tableau ci-dessous (23) :

<b>AMORCE DU PROJET</b>	<b>VÉRIFIER LE BESOIN D'UNE NOUVELLE REVUE SYSTÉMATIQUE</b>	
	<b>ORGANISER LE PROJET</b> Former l'équipe de projet Déterminer les procédures d'assurance-qualité (validation) Convenir des parties prenantes, de leurs modes d'engagement et de la gestion de leurs conflits d'intérêts	
<b>PLANIFICATION</b>	<b>Formuler les questions d'évaluation, cliniques, de pratique</b> Élaborer un cadre d'analyse Déterminer les critères de sélection des études	
	<b>Élaborer le protocole de la revue systématique</b>	
<b>RÉALISATION</b>	<b>Réaliser la recherche documentaire et d'information</b> dans la littérature scientifique, y compris la littérature grise	
	<b>Sélectionner les études</b>	
	<b>Évaluer la qualité des études retenues</b>	<b>Extraire les données</b>
	<b>Synthétiser et analyser les données</b>	
	<b>Interpréter les résultats et établir les conclusions</b> Évaluer les biais de divulgation Évaluer le niveau de preuve	
<b>RÉDACTION</b>	<b>Rédiger le rapport pour publication</b> Assembler les annexes	

Figure 2 : Étapes de réalisation d'une revue systématique

L'exhaustivité et la reproductibilité de la méthode de recherche sont des critères indispensables pour qualifier de systématique une revue de littérature contrairement à la revue de littérature simple.

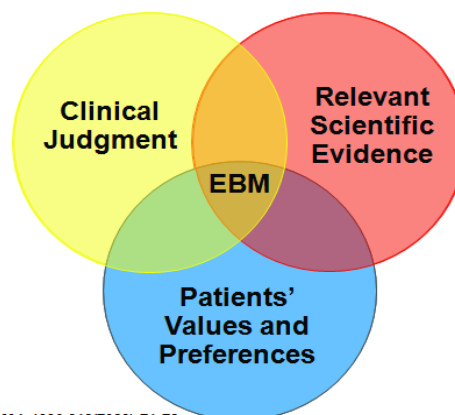
La revue de littérature permet une synthèse qualitative et/ou quantitative et se distingue de la méta-analyse dont la synthèse est strictement quantitative. Ceci permet de prendre en compte des études de nature et méthodologie variées.

La finalité de ce type de travail est de synthétiser les informations disponibles sur un sujet donné et d'en tirer des conclusions pouvant guider la pratique ou déterminer le besoin d'explorations plus approfondies.

b. Niveau de preuve

Le principe d'une pratique médicale raisonnée et fiable est d'appuyer ses décisions sur les données sans cesse actualisées de la science, combinées avec l'expérience du médecin ainsi que la prise en compte de la demande et des besoins du patient : c'est le concept de l'Evidence Based Medicine (EBM) ou médecine fondée sur les preuves (24).

Le schéma ci-dessous présente le principe d'Evidence Based Medicine :



Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

Figure 3 : Evidence Based Medicine

Pour se fonder sur les données de la science, le professionnel doit se baser sur les données probantes de la littérature médicale qui concernent sa pratique. Pour être fiables, ses décisions doivent se référer à des études de la meilleure qualité possible. La qualité d'une étude est définie par son niveau de preuve.

Selon la Haute Autorité de Santé (25), « le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. La capacité d'une étude à répondre à la question posée est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (question, population, critères de jugement) et sur les caractéristiques suivantes :

- L'adéquation du protocole d'étude à la question posée,
- L'existence ou non de biais importants dans la réalisation,
- L'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude,
- La puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon. »

Le niveau de preuve est fort lorsque le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée, la réalisation est effectuée sans biais majeur, l'analyse statistique est adaptée aux objectifs et la puissance est suffisante.

Le niveau de preuve est intermédiaire lorsque le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée mais que la puissance est insuffisante et/ou qu'il existe des anomalies mineures.

Les autres études présentent un niveau de preuve faible.

Les niveaux de preuve des études permettent de définir des grades de recommandation. Chaque niveau de preuve correspond à un type d'étude et à ses conditions de réalisation. Le plus haut niveau de preuve est attribué aux méta-analyses d'essais comparatifs randomisés

(pour les données quantitatives) et aux revues systématiques de la littérature (pour les données qualitatives).

Le tableau ci-dessous décrit les différents grades des recommandations de la HAS (25) :

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<b>A</b> Preuve scientifique établie	<b>Niveau 1</b> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<b>B</b> Présomption scientifique	<b>Niveau 2</b> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique	<b>Niveau 3</b> - études cas-témoins.
	<b>Niveau 4</b> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Figure 4 : Grades des recommandations HAS

## 2. Etapes de réalisation de notre travail de recherche

Une revue systématique de littérature se doit d'être exhaustive et reproductible. Pour cela, elle doit être effectuée par un minimum de deux chercheurs distincts et indépendants, c'est pourquoi le groupe des 17 internes s'est réparti en 7 binômes et un trinôme.

### a. Définition de la question de recherche

La première étape de la médecine fondée sur les preuves est la formulation claire et précise de la question clinique qui doit être en relation directe avec le problème médical posé (26). Il faut définir à l'avance l'intervention, la population choisie, ainsi que le type d'études à retenir.



Pour ce faire, une recherche préalable de la littérature est nécessaire : il s'agit de l'étude de faisabilité. Cette recherche permet un rapide aperçu des données publiées sur le sujet. Elle permet ainsi de savoir si la revue de littérature est « faisable » et pertinente.

Dans notre étude, cette recherche a été menée sur Medline via Pubmed (27) et la Cochrane Library (28). Elle a été effectuée par les deux membres du binôme sous supervision des coordinateurs de recherche. Les résultats issus de cette recherche nous ont permis de préciser la question de recherche (définition des PICO) et d'adapter la stratégie pour la réalisation de la revue de littérature.

#### b. Définition du PICO

Le PICO a été créé à partir de cas cliniques dans le cadre de l'EBM. Il s'agit d'un acronyme rassemblant un ensemble de questions/critères auxquels une étude doit répondre pour être pertinente sur le plan scientifique et faciliter la reproductibilité (26).

Le PICO a pour but de préciser la question de recherche. Il permet de définir les mots et concepts clés en vue d'une recherche bibliographique efficace. Il doit se baser sur les résultats obtenus lors de la recherche de faisabilité.

Le tableau ci-dessous permet d'expliciter l'acronyme PICO (29) :

<b>Critère PICO</b>	<b>Signification</b>	<b>Explication, exemples</b>
<b>P</b>	<b>Patient</b> ou problème médical	Caractéristiques du patient (âge, sexe...) et/ou le problème qu'il pose (diagnostic...)
<b>I</b>	<b>Intervention</b> évaluée	Nouveau traitement, test diagnostique...
<b>C</b>	<b>Comparateur</b> (intervention servant de comparaison, si appropriée)	Placebo, traitement conventionnel (existant) ou test de référence
<b>O</b>	<b>Outcome</b> (événement mesuré, issue clinique)	Taux de mortalité à 1 an, taux d'infarctus du myocarde...

Figure 5 : PICO

Dans notre étude, chaque PICO a été travaillé en binôme, puis validé par l'intégralité des directeurs de thèse des 17 internes et les responsables de l'étude.

#### c. Equation de recherche

Une fois la question de recherche précisée, il est nécessaire d'établir une stratégie de recherche par l'élaboration d'une équation de recherche adaptée. L'objectif est de pouvoir extraire des différentes bases de données le plus grand nombre d'articles potentiellement pertinents.

Les équations de recherche ont été réalisées en collaboration avec les bibliothécaires de la Bibliothèque Inter-Universitaire de Médecine (BIUM). Les bases de données qui ont été consultées pour la recherche étaient : Medline via PubMed (27), Embase (30) et la Cochrane Library (28).

La construction d'une équation de recherche se base d'une part sur le thésaurus MeSH (Medical Subject Headings : un vocabulaire contrôlé dont les termes ou descripteurs ont, entre eux, des relations hiérarchiques), d'autre part sur les « text words » (textes libres sans

indexation sur le moteur de recherche). Il est également nécessaire d'utiliser les opérateurs booléens (AND, OR, NOT) afin d'associer les notions entre elles et d'articuler les différents termes de la recherche.

#### d. Sélection des articles

Une date limite de sélection de nouveaux articles a été fixée, correspondant à la fin de l'interrogation des différentes bases de données.

Après avoir obtenu l'intégralité des articles avec l'équation de recherche, ceux-ci ont été importés sur une application web appelée Rayyan (31,32), qui permet d'aider à repérer et exclure les articles en doublons, et de sélectionner les articles en double aveugle.

Une première sélection sur lecture des titres et résumés a été réalisée dans le but d'éliminer les articles hors sujet. En cas de doute, l'article était inclus. Après la levée de l'aveugle, les articles faisant l'objet d'un désaccord étaient réétudiés entre les deux chercheurs afin d'obtenir un consensus.

Le texte intégral de chaque article sélectionné à l'étape précédente a été recueilli. Un mail aux auteurs était envoyé lorsqu'il n'était pas possible de trouver le texte en entier.

Une nouvelle sélection après lecture complète des articles a été réalisée à nouveau par le logiciel Rayyan.

Les étapes de sélection des articles ont ensuite été reportées dans un diagramme de flux PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (33) :

Le diagramme de flux PRISMA a pour but de résumer les points suivants :

- Le nombre d'articles recensés dans les bases de données consultées et selon d'autres sources (liste des références, registre des études en cours, etc.)

- Le nombre d'articles retenus après exclusion des doublons
- Après lecture des titres et résumés :
  - Le nombre d'articles exclus et les raisons de leur exclusion
  - Le nombre d'articles inclus
- Après lecture complète des articles :
  - Le nombre d'articles exclus et les raisons de leur exclusion
  - Le nombre d'articles inclus dans la revue systématique

e. Détection des biais et évaluation du risque de biais

Un biais est une erreur systématique ou une déviation de la réalité susceptible de modifier les résultats obtenus. Il s'agit d'un risque différent du risque d'erreur statistique lié aux fluctuations aléatoires. Les biais peuvent opérer dans les deux sens. Ils peuvent aussi bien aboutir à une sous-estimation comme à une surestimation du résultat par rapport à la réalité. Il est nécessaire d'analyser les différents biais présents, et d'évaluer leur niveau de risque afin de les prendre en compte dans l'analyse des résultats. Chaque biais est évalué en niveau de risque élevé, bas ou non évaluable en cas de donnée manquante.

Lors de l'élaboration d'une revue de littérature, il est nécessaire d'avoir une méthode standardisée pour évaluer la qualité des études incluses. Il existe différents outils pour évaluer les biais, tels que la grille d'évaluation « Risk of Bias Tool » développée par la Cochrane Collaboration. Il s'agit de rechercher tous les biais possibles tels que : biais de sélection, de performance, de détection, d'attrition, de « reporting », la présence d'un conflit d'intérêt, etc.

Nous avons utilisé la grille R-AMSTAR (34) pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses de manière indépendante entre les deux chercheurs.

Toute divergence d'analyse initiale entre les deux évaluateurs a fait l'objet de discussions pour obtenir un consensus.

#### f. Guides médecins et patients

La finalité de cette étude est de résumer, sous forme de guides destinés aux médecins et aux patients, les données de la littérature obtenues pour que chaque groupe puisse sélectionner les 5 services médicaux parmi les 15 relevant le plus de la surmédicalisation.

Les informations fournies dans les guides ont été choisies par les responsables de l'étude en collaboration avec le groupe d'internes. Ces guides doivent être synthétiques tout en apportant les informations nécessaires à un choix éclairé comme :

- L'état des connaissances ;
- La prévalence de la maladie étudiée ;
- Une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement à l'aide des NNT « number needed to treat » et des NNH « number needed to harm ». Le NNT indique le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet bénéfique. Le NNH indique le nombre de patients à traiter pour voir apparaître un évènement indésirable lié au traitement.
- Le coût des prescriptions.

Les guides issus de ce travail sont susceptibles d'évoluer afin d'homogénéiser l'intégralité des guides patients et médecins du projet. Un travail d'évaluation de la compréhension du guide patient est également prévu. Des modifications seront sans doute apportées. Cette étape primordiale va constituer un travail de thèse à part entière pour deux internes en médecine générale (un pour le guide patient et un pour le guide médecin).

### III. Le diabète de type 2

#### 1. Généralités

##### a. Epidémiologie

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014, soit 422 millions d'individus (35). En France, la prévalence du diabète (tous types) traité pharmacologiquement s'élevait à 5% de la population pour l'année 2015, soit environ 3,3 millions de patients (36). La proportion du diabète de type 2 est supérieure à 92%.

Par comparaison à la population non diabétique, la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques pour les décès liés à une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique (37). Le diabète constitue aussi une cause majeure de cécité, et d'amputation des membres inférieurs (35).

##### b. Diagnostic

Le diabète de type 2, qui se caractérise par la présence d'une hyperglycémie chronique, est défini par la HAS comme (38) :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises,
- Ou la présence de symptômes de diabète associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l),
- Ou une glycémie 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'Organisation mondiale de la santé).

### c. Facteurs de risque

Le diabète de type 2 résulte de la combinaison de facteurs environnementaux et génétiques.

Les facteurs de risque qui présentent un lien de causalité démontré avec le diabète de type 2 sont (37) :

- L'âge > 45 ans
- L'origine géographique (personne d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental)
- Un surpoids (indice de masse corporelle > 28 kg/m<sup>2</sup>), notamment de type androïde
- La sédentarité
- Un antécédent de diabète gestationnel, de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin
- Un antécédent familial de diabète chez un apparenté du premier degré
- Un état de prédiabète ou d'intolérance au glucose

### d. Histoire de la maladie

Il existe trois phases dans l'évolution du diabète de type 2 (37) :

- Une phase de prédiabète ou d'intolérance au glucose qui correspond à une hyperglycémie modérée n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, constituant un facteur de risque de diabète de type 2, et se définissant par :
  - Une glycémie entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;

- Et/ou une glycémie comprise entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.
- Une phase de diabète de type 2 infraclinique asymptomatique évoluant sur une durée d'environ 10 ans, pendant laquelle le diagnostic est réalisable par le dépistage uniquement.
- Une phase de diabète de type 2 symptomatique qui se caractérise par la présence de complications chroniques, et parfois aiguës :
  - Les complications chroniques englobent les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires ;
  - Les complications aiguës comprennent essentiellement l'hypoglycémie, mais aussi la céto-acidose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique, ainsi qu'une augmentation du risque infectieux.
- e. Les complications chroniques du diabète de type 2

La gravité du diabète de type 2 est liée aux complications qu'il génère, à savoir (37) :

Les complications micro-angiopathiques qui comprennent :

- La rétinopathie diabétique évoluant vers une diminution de l'acuité visuelle, voire une cécité.
- La néphropathie diabétique se traduisant par la persistance d'une protéinurie, et évoluant vers l'insuffisance rénale chronique.
- La neuropathie diabétique
  - Périphérique à l'origine de troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs au niveau distal.



- Autonome dont l'expression clinique est variable et souvent latente, avec atteinte des petites fibres amyéliniques des systèmes sympathiques et parasympathiques. Elle peut concerner le système cardiovasculaire, le tractus digestif, le système urogénital, le système sudoral et la motricité pupillaire.

Les complications macro-angiopathiques qui comprennent les complications engendrées par l'athérosclérose. Ce sont des complications cardio-vasculaires : infarctus du myocarde (IDM), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), sténose des carotides, accidents vasculaires cérébraux (AVC)...

Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est multiplié par un facteur 2 à 3 par rapport à la population générale. Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de plus de 50 % des décès des personnes diabétiques.

Le diabète de type 2 entraîne aussi la survenue d'autres complications :

- Le mal perforant plantaire favorisant l'installation de plaies chroniques aboutissant parfois à l'amputation.
- Les complications infectieuses (cutanées, dentaires, urinaires...).

#### f. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique contribue au risque cardio-vasculaire, il traduit cliniquement et biologiquement la présence d'une insulino-résistance.

Le tableau ci-dessous présente les critères du syndrome métabolique selon les critères américains du NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (39) :

Facteur de risque	Seuil retenu
<b>Syndrome métabolique défini comme la présence d'au moins 3 critères suivants :</b>	
Périmètre abdominal	> 102 cm, hommes > 88 cm, femmes
Triglycérides	≥ 1,5 g/L
HDL cholestérol	< 0,4 g/L, hommes < 0,5 g/L, femmes
Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1,1 g/L

Figure 6 : Syndrome métabolique selon critères du NCEP-ATP III

La définition du syndrome métabolique n'est pas consensuelle, la figure ci-dessous compare les deux principales définitions utilisées (39) :

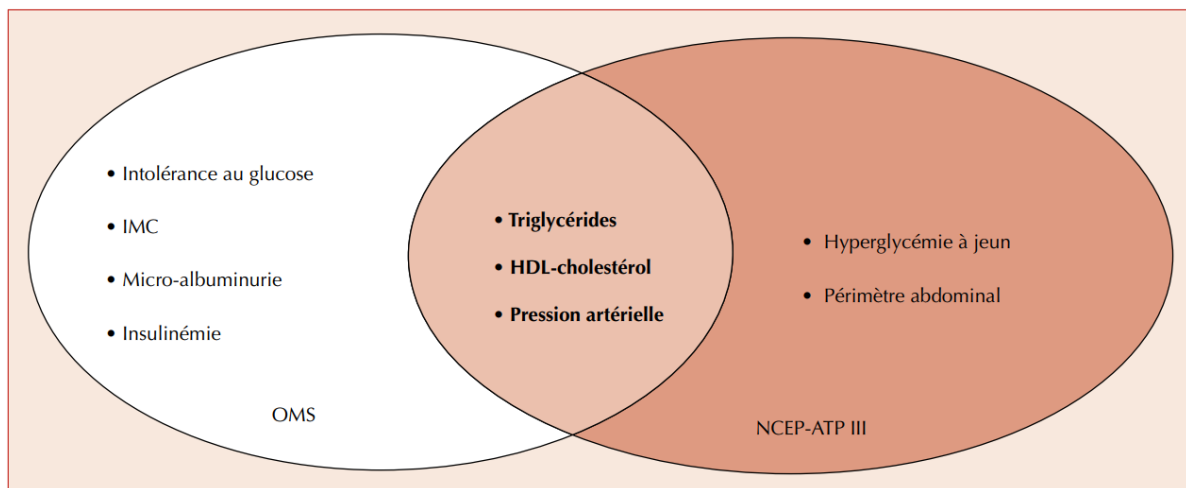


Figure 7 : Comparaison du syndrome métabolique selon OMS et NCEP-ATP III

## 2. Physio-pathologie

Le diabète de type 2 découle de l'association de deux anomalies métaboliques : l'insulinorésistance et des anomalies de l'insulinosécrétion.

#### a. L'insuline

L'insuline est une hormone anabolisante, sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, et elle constitue la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Plusieurs hormones dites contre-régulatrices (glucagon, catécholamines, glucocorticoïdes, hormone de croissance) sont capables de contrebalancer l'action de l'insuline. Ce sont des hormones dont l'action est hyperglycémisante afin de prévenir toute hypoglycémie.

- La stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose

Le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$  par les transporteurs GLUT 2, qui sont indépendants de la présence en insuline. Le glucose est ensuite phosphorylé par une glucoquinase, première étape de la glycolyse qui s'effectue dans le cytosol pour aboutir à la synthèse de pyruvate. Le pyruvate est métabolisé au sein des mitochondries et est utilisé dans le cycle de Krebs, dont la finalité est la synthèse d'ATP (Adénosine TriPhosphate), énergie directement utilisable par la cellule. Cette augmentation d'ATP provoque la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, bloquant ainsi la sortie de potassium de la cellule, ce qui entraîne une dépolarisation membranaire. Lorsque le potentiel de membrane atteint un certain seuil, les canaux calciques dépendants du voltage s'ouvrent, permettant une entrée intermittente de calcium. Les oscillations de la concentration cytoplasmique de calcium qui en résultent déclenchent des oscillations synchrones de la sécrétion d'insuline qui est donc pulsatile. L'entrée du calcium entraîne en effet l'exocytose des granules contenant les molécules d'insuline, permettant ainsi sa libération (40).

La figure ci-dessous décrit les différentes étapes permettant la sécrétion d'insuline suite à une stimulation par du glucose (41) :

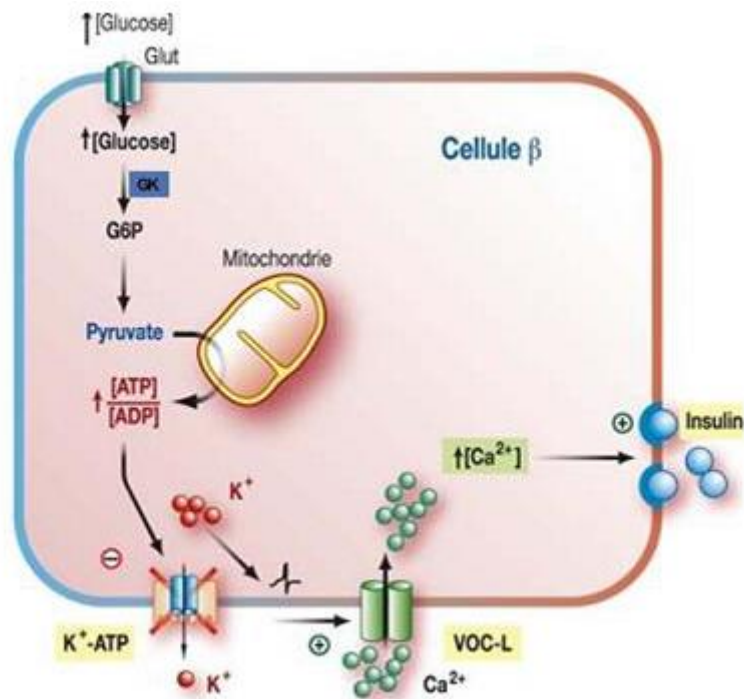


Figure 8 : Sécrétion d'insuline par la cellule après stimulation par du glucose

Les canaux potassiques ATP-dépendants jouent un rôle essentiel dans le contrôle du potentiel de membrane des cellules  $\beta$ , et donc dans la production du signal déclenchant la libération de l'insuline. Ils constituent par conséquent la cible de certains traitements pharmacologiques. Les sulfamides hypoglycémiantes ferment ces canaux par une action indépendante de changements du métabolisme, expliquant leur action stimulante sur la sécrétion d'insuline.

Dans chaque îlot de Langerhans, les cellules  $\beta$  (de 1 000 à 5 000) sont électriquement couplées par des jonctions communicantes (les jonctions gap) et l'activité électrique que le glucose y déclenche est synchrone.

- Les effets de l'insuline

En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce à son tour ses effets dans de nombreux tissus. Les trois principaux tissus cibles sont le foie, le tissu adipeux et les muscles.

Le schéma ci-dessous décrit les effets pléiotropes de l'insuline (42) :

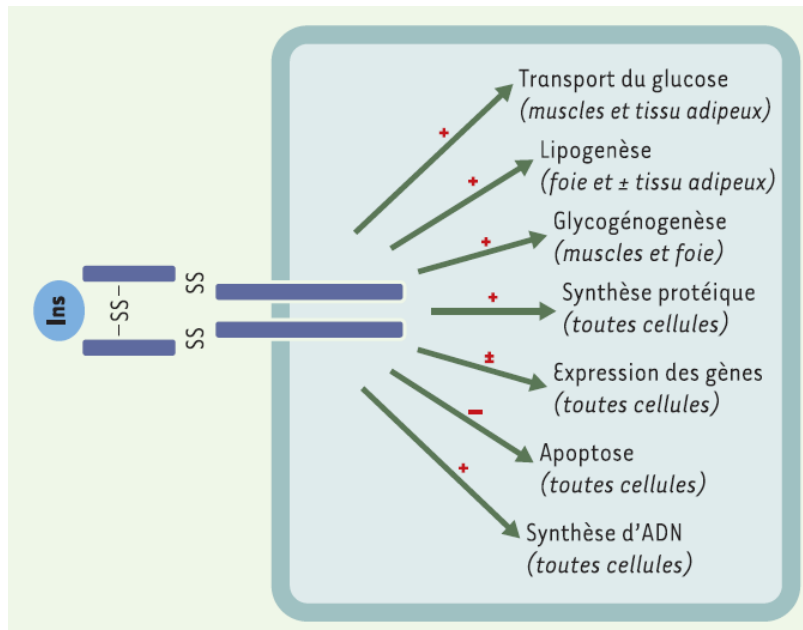


Figure 9 : Effets pléiotropes de l'insuline

L'insuline est indispensable à la double régulation glucidique et lipidique.

- L'insuline et le métabolisme glucidique :

Au niveau hépatique, elle inhibe la production de glucose (43) via l'activation d'enzymes permettant le stockage de glucose sous forme de glycogène (la glycogénogenèse) et induit l'inhibition de la glycogénolyse (réaction opposée). Elle s'oppose aussi à la néoglucogenèse, réaction qui transforme certains substrats non glucidiques comme les acides aminés en glucose.

Elle stimule également la glycogénogenèse dans les muscles.

L'insuline permet une augmentation de la captation du glucose essentiellement dans les muscles striés et le tissu adipeux, qui possèdent plusieurs systèmes de transport du glucose dont un qui dépend de la présence d'insuline : GLUT-4 (44). Ces transporteurs sont présents dans des vésicules intra-cellulaires et gagnent la membrane plasmique sous l'action de

l'insuline, majorant ainsi le nombre de transporteurs (42). Ce processus est appelé translocation. L'insuline entraîne aussi une accélération du transport du glucose.

Le schéma ci-dessous représente le mécanisme d'action de l'insuline sur le transport du glucose dans le tissu adipeux (44) :

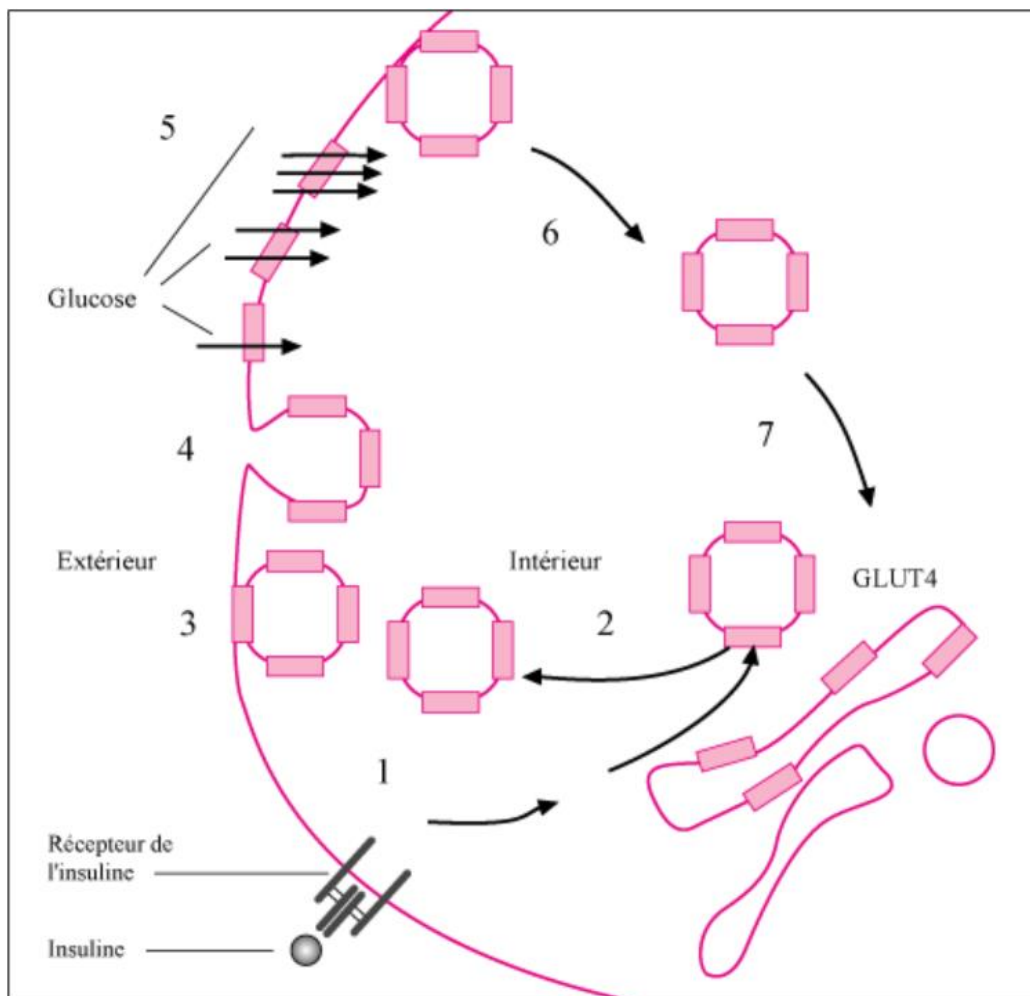


Figure 10 : Action de l'insuline sur le transport du glucose

- L'insuline et le métabolisme lipidique (45) :

Au niveau du tissu adipeux, elle favorise le stockage des triglycérides dans les adipocytes en inhibant la lipolyse, et diminue ainsi le relargage des acides gras libres dans la circulation.

Au niveau hépatique, elle inhibe la sécrétion hépatique des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) composées majoritairement de triglycérides, et active l'enzyme lipoprotéine

lipase intervenant dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL).

L'insuline intervient en modulant l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL (High Density Lipoprotein). Les HDL jouent un rôle essentiel dans le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie et qui exercent des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants sur l'endothélium vasculaire.

#### b. Insulinorésistance

L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral.

Le tissu adipeux joue un rôle important dans l'insulino-résistance. Les adipocytes présentent non seulement un rôle de stockage lipidique, mais également une fonction endocrine. En effet, ils sécrètent un grand nombre de protéines, les adipokines (leptine, résistine, adiponectine, TNF  $\alpha$ , interleukine 6...) qui régulent le métabolisme énergétique, mais aussi l'état inflammatoire de l'organisme (43). En cas d'hypertrophie du tissu adipeux viscéral, on observe des variations importantes des taux d'adipokines qui vont modifier l'état métabolique et la sensibilité à l'insuline de l'organisme. Dans l'obésité, le tissu adipeux recrute aussi des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique et aggravant le processus de résistance à l'insuline.

Le schéma ci-dessous décrit le rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte (43) :

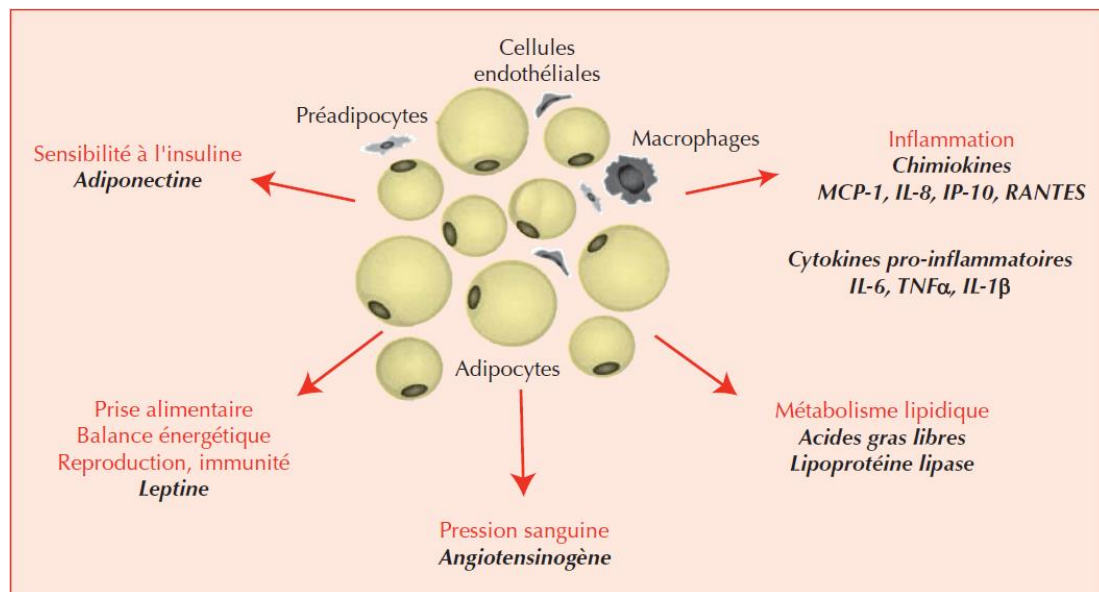


Figure 11 : Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte

L'insulino-résistance se traduit par une diminution de l'action de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles tels que le foie, les muscles, le tissu adipeux.

La résistance à l'insuline au niveau de son récepteur combine deux types d'anomalies (42,46) :

- Une diminution de la liaison de l'insuline à ses principaux tissus cibles, essentiellement induite par une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité et qui est variable suivant les tissus. Elle découle d'un phénomène de « down-regulation » induite par l'insuline elle-même, et qui pourrait être un mécanisme de protection en présence d'un hyperinsulinisme persistant.
- Des altérations postérieures au récepteur de l'insuline, avec notamment une altération de la transmission du signal de l'insuline. Cette transmission du signal fait intervenir les substrats du récepteur IRS 1 (Insulin Receptor Substrate) et IRS 2. La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine d'IRS 1 et/ou IRS2 bloque la transduction du signal initiée par l'insuline en les découplant de leur récepteur. De



nombreux signaux sont capables d'induire cette phosphorylation, tels les acides gras libres, le diacylglycérol, les acyl- CoA et le glucose, mais également des cytokines inflammatoires comme le TNF  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) ou l'interleukine 1 $\beta$  et même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline. Certains de ces agents sont sécrétés par le tissu adipeux.

Les anomalies au niveau du récepteur vont induire un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants. Les conséquences sont une diminution de l'entrée du glucose dans la cellule musculaire, une production en excès de glucose par l'hépatocyte, une lipolyse au niveau de l'adipocyte induisant une libération d'acides gras dans le sang.

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule aussi la néoglucogenèse hépatique (43). Les acides gras entrent en compétition avec le glucose au niveau des cellules musculaires. On a donc une diminution de la pénétration musculaire du glucose au profit des acides gras qui vont être utilisés en priorité pour fournir l'énergie musculaire.

Tout ceci concourt à une augmentation de la glycémie.

Si le pancréas fonctionne correctement, il réagit à cette ascension de la glycémie par un hyperinsulinisme compensatoire. La glycémie reste alors dans les normes, mais l'hyperinsulinisme auto-entretient aussi l'insulinorésistance.

Pour développer un diabète de type 2, l'insulinorésistance doit s'associer à une diminution de l'insulinosécrétion, lorsque le pancréas ne peut pas s'adapter à cette demande accrue.

Au niveau lipidique, les deux principales anomalies quantitatives constatées sont une hypertriglycémie et une diminution du HDL cholestérol.

L'hypertriglycémie est favorisée par une surproduction hépatique en VLDL riches en triglycérides (47), induites par l'excès de flux portal des acides gras libres provenant de la lipolyse. La diminution de l'enzyme lipoprotéine lipase qui intervient dans le catabolisme des lipoprotéines (chylomicrons, VLDL) y contribue également.

La diminution de HDL cholestérol est liée à un hypercatabolisme des HDL (47).

#### c. Anomalies de l'insulinosécrétion (48,49)

Les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples dans le diabète de type 2 :

##### Anomalies pulsatiles :

L'insuline est sécrétée à l'état basal de manière pulsatile, avec des pics toutes les 5 à 10 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes, toutes les 60 à 120 minutes. On constate dès le début du diabète de type 2 une diminution voire une disparition du caractère oscillatoire de la sécrétion d'insuline. Or, une sécrétion pulsatile permet d'obtenir un meilleur effet hypoglycémiant qu'une production continue.

##### Anomalies quantitatives et de la cinétique :

La réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- Une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion qui débute 3 à 5 minutes après le début de la stimulation et qui dure environ 10 minutes.
- Une deuxième phase ou phase tardive d'insulinosécrétion marquée par une ascension plus lente de l'insulinémie, et qui dure le temps de la perfusion de glucose.

La figure ci-dessous montre la cinétique de l'insulinosécrétion après glucose intra-veineux chez des sujets non-diabétiques, des intolérants au glucose (IGT) et des diabétiques de type 2 (DT2) (48) :

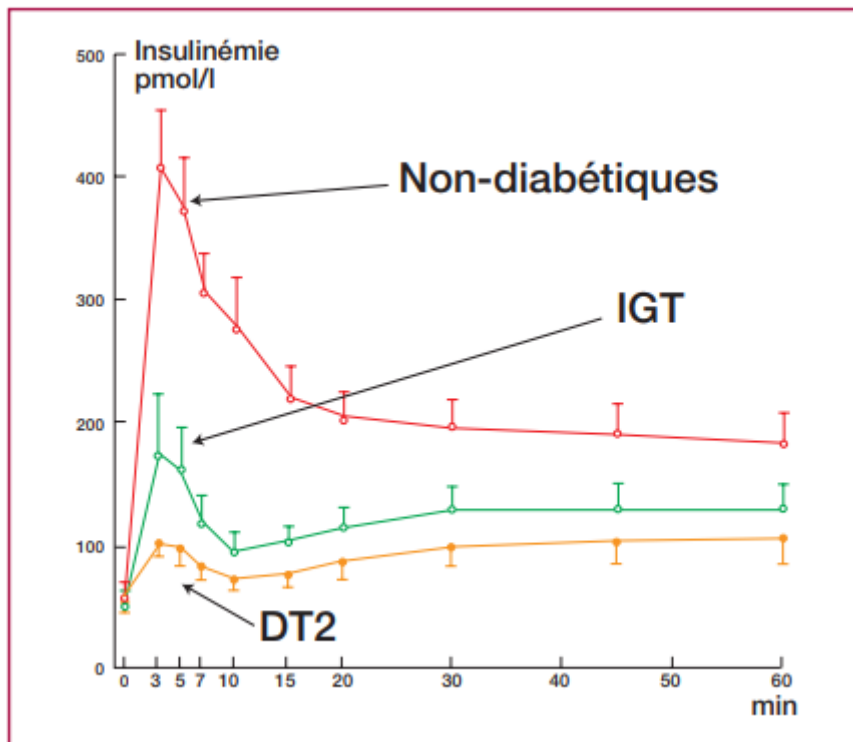


Figure 12 : Cinétiques de l'insulinosécrétion après glucose intra-veineux

Dans le diabète de type 2, le pic précoce de l'insulinosécrétion est fortement altéré et la phase tardive est à la fois réduite et retardée, donnant lieu à une sécrétion d'insuline insuffisante. Ces altérations surviennent précocement dans le diabète de type 2 ; elles sont déjà visibles au stade d'intolérance au glucose. Le pic précoce présente un rôle majeur dans le passage de l'état de jeûne à l'état nourri de l'organisme en préparant les cellules cibles à l'action de l'insuline, en inhibant la production glucosée hépatique, et en bloquant la lipolyse.

- Anomalies qualitatives :

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule  $\beta$  pancréatique à partir de la pro-insuline, aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C

après différentes réactions enzymatiques. Il existe chez tous les patients diabétiques de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline.

La figure ci-dessous (48) représente la proportion anormalement élevée de pro-insuline et de pro-insuline clivée en 32-33 (peptide immature) dans le diabète de type 2 (colonne de droite DT2) versus des témoins non diabétiques (colonne de gauche) :

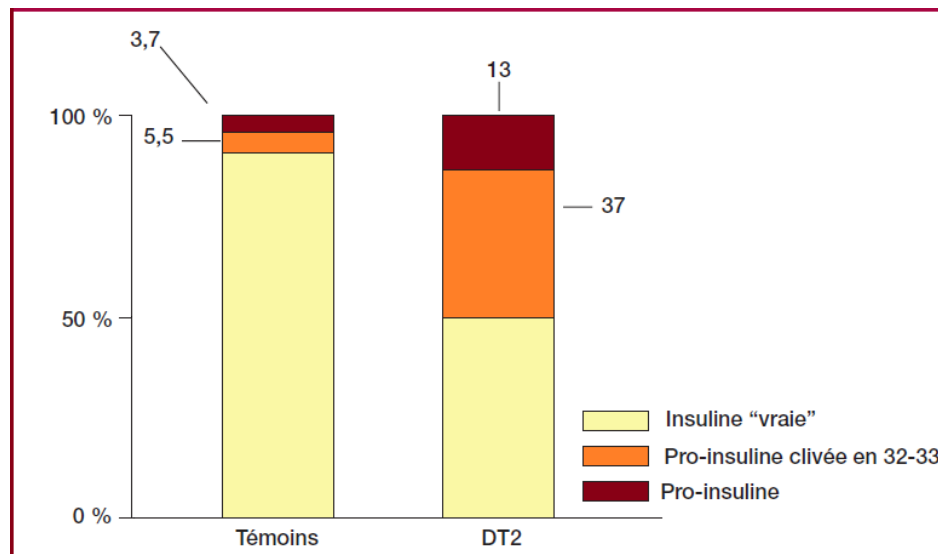


Figure 13 : Anomalies qualitatives de l'insuline dans le diabète de type 2

Le diabète de type 2 associe une insulino-résistance à des troubles de l'insulinosécrétion. Ces anomalies s'aggravent au cours du temps par le biais de l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie chroniques, qui engendrent des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité. Ces phénomènes entraînent notamment un stress oxydant et une augmentation de l'apoptose des cellules  $\beta$  par différents mécanismes (50).

La figure ci-dessous schématise les relations entre les différentes anomalies métaboliques en cause dans le diabète de type 2 :

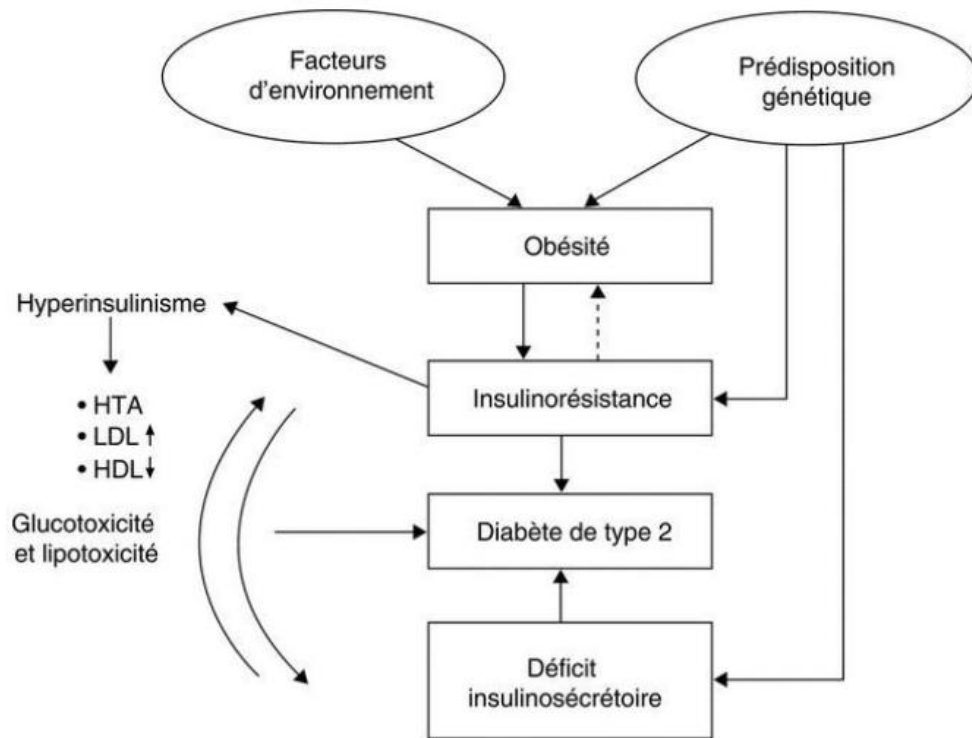


Figure 14 : Anomalies métaboliques dans le diabète de type 2

La figure ci-dessous représente les phases successives aboutissant au diabète de type 2 :

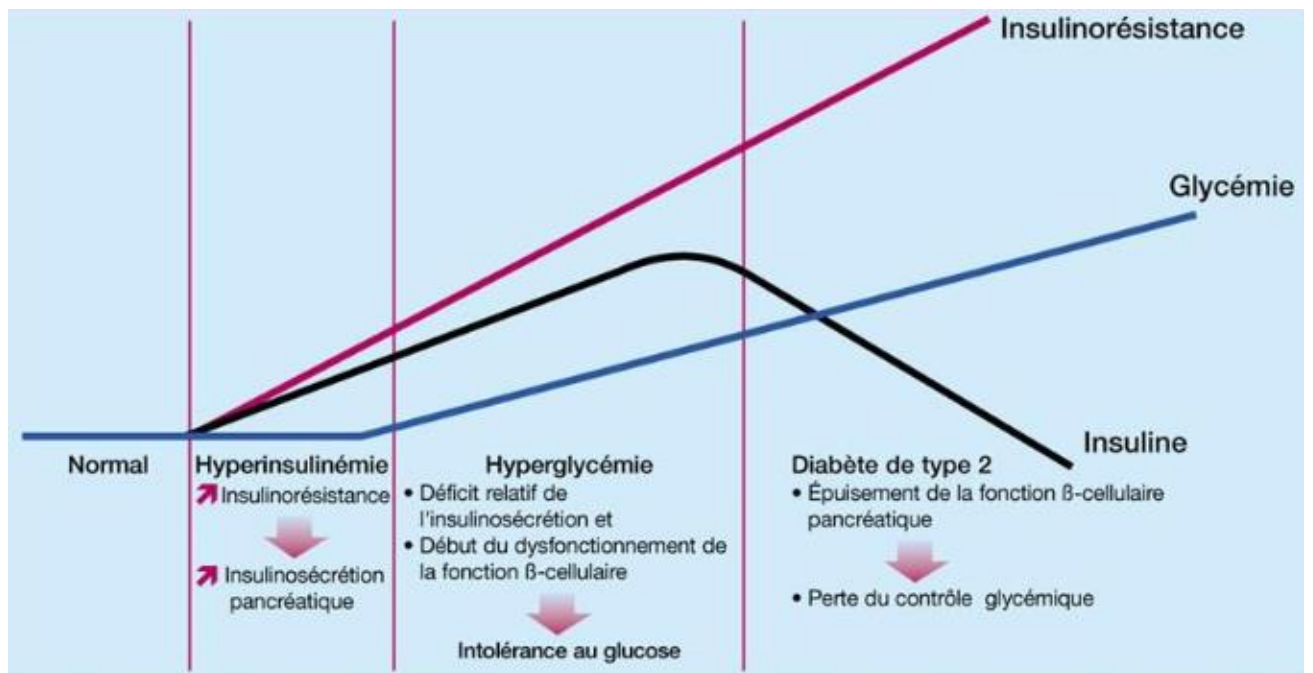


Figure 15 : Phases successives conduisant au diabète de type 2

### 3. Les objectifs glycémiques

#### a. Adaptation suivant le type de patients

L'objectif du traitement du patient atteint d'un diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. Il s'agit de trouver le compromis entre équilibre du diabète et qualité de vie du patient.

Le tableau ci-dessous résume les taux d'HbA1c cibles recommandés par la HAS en fonction de la situation du clinique du patient (38) :

Profil du patient diabétique	HbA1C cible
Diabète nouvellement diagnostiqué chez un sujet dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %
Sujet diabétique : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans) ;</li> <li>ou avec des complications macrovasculaires évoluées ;</li> <li>ou ayant une durée d'évolution &gt; 10 ans et pour lequel la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.</li> </ul>	≤ 8 %
Sujet avec complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
Sujet avec complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ;</li> <li>atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximale) ;</li> <li>atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;</li> <li>artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;</li> <li>accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois).</li> </ul>	≤ 8 %
Insuffisance rénale chronique modérée (stades 3A <sup>†</sup> et 3B <sup>‡</sup> )	≤ 7 %
Insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stades 4 <sup>¥</sup> et 5 <sup>§</sup> )	≤ 8 %
Femme ayant le projet de débiter une grossesse	< 6,5 %
Femme enceinte (glycémie à jeun < 0,95 g/l, postprandiale < 1,20 g/l 2 heures après le repas)	< 6,5 %
Personne âgée de plus de 75 ans en bon état de santé, indépendante et bien intégrée socialement (c'est-à-dire autonome d'un point de vue décisionnel et fonctionnel)	≤ 7 %
Personne âgée dite fragile, à l'état de santé intermédiaire avec limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation	≤ 8 %
Personne âgée dépendante, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicap et d'un isolement social	< 9 %

† = stades 3A = débit de filtration glomérulaire compris entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

‡ = stade 3B = débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

¥ = stade 4 = débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

§ = stade 5 = débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Figure 16 : HbA1c cible selon recommandation HAS

b. Limites de l'intensification du contrôle glycémique

Les principales études portant sur l'intensification du contrôle glycémique sont les suivantes :

- L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study 33 (UKPDS 33) (51) a inclus entre 1977 et 1991, 4 209 patients, dont l'âge médian était de 54 ans. L'étude a évalué les effets de sulfamides ou de l'insuline comparativement aux règles hygiéno-diététiques, chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et sur un suivi médian de 10 ans. Dans l'UKPDS 34 (52), portant sur un sous-groupe de 753 patients diabétiques en surpoids, la comparaison était effectuée entre la metformine et les règles hygiéno-diététiques.
- L'étude Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (53) a inclus entre juin 2001 et mars 2003, 11 140 diabétiques de type 2, âgés de 66 ans en moyenne, et dont l'ancienneté du diabète était en moyenne de 8 ans. Les sujets ont été randomisés en 2 groupes : un groupe « traitement intensif » avec une HbA1c cible  $\leq 6,5$  % (comprenant du diamicon de 30 à 120 mg ; en cas de contrôle insuffisant d'autres antidiabétiques étaient ajoutés), et un groupe bénéficiant d'une stratégie de contrôle standard selon les recommandations locales.
- L'étude Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (54) a inclus entre janvier 2001 et octobre 2005, 10 251 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 62 ans, dont l'ancienneté du diabète était en moyenne de 10 ans. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : un groupe « traitement intensif » avec une HbA1c cible inférieure à 6% et un groupe « traitement standard » avec HbA1c entre 7% et 7,9%.

L'étude a duré en moyenne 3,5 ans, et a été stoppée en raison d'une surmortalité dans le groupe traitement intensif.

- L'étude Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (55) a inclus, entre décembre 2000 et mai 2003, 1 791 vétérans militaires, essentiellement des hommes, âgés en moyenne de 60,4 ans, et dont l'ancienneté du diabète était en moyenne de 11,5 ans. VADT a comparé un traitement intensif comprenant les doses maximales de metformine ou de sulfamide en fonction de l'IMC, avec adjonction d'insuline si l'HbA1c était supérieure à 6 %, à un traitement standard avec demi-doses des même antidiabétiques oraux et adjonction d'insuline si l'HbA1c dépassait 9 %.

Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats des études d'intensification du contrôle glycémique (56) :



Études	Cibles thérapeutiques des groupes Intensifs (I) et Contrôle (C)	Ancienneté du diabète (ans)	Durée de l'étude (ans)	HbA1c (%) au début et à la fin de l'étude des groupes Intensifs (I) et contrôle (C)	Mortalité toutes causes et cardio-vasculaire	Complications microvasculaires (micro) et macrovasculaires (macro)	Effets indésirables : hypoglycémies et poids
<b>UKPDS 33</b>	I : Glycémie à jeun < 6 mmol/L, si insuline entre 4 et 7 mmol/L. C : Glycémie à jeun < 15 mmol/L et absence de symptômes d'hyperglycémie	0	10	I : 7,1/7,0 C : 7,1/7,9	Absence d'effet.	Micro : réduction du RR de 25 %, IC 95 % [7 % – 40 %] Macro : pas d'effet	Augmentation du risque d'hypoglycémies et du poids (de 1,7 à 4 kg) dans les groupes intensifs
<b>UKPDS 34</b>	I : Glycémie à jeun < 6 mmol/L. C : Glycémie à jeun < 15 mmol/L et absence de symptômes d'hyperglycémie	0	10,7	I : 7,3/7,4 C : 7,1/8	Diminution de mortalité toute cause (réduction du RR de 36 %, IC 95 % [9 % – 55 %]) dans le groupe de traitement intensif/metformine	Diminution du risque pour complications dues au diabète (critère composite macro et micro) de 32 %, IC 95 % [13 % – 47 %] en faveur du groupe intensif/metformine	Pas de différence entre les groupes pour le nombre d'hypoglycémies et la prise de poids
<b>ADVANCE</b>	I : HbA1c < 6,5 % C : cibles correspondant aux recommandations locales	8	5	I : 7,5/6,5 C : 7,5/7,2	Absence d'effet sur la mortalité.	Micro : réduction du RR de 14 %, IC 95 % de 3 % à 23 % dans le groupe intensif (essentiellement la néphropathie) Macro : pas d'effet	Augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères dans le groupe intensif Pas de différence de poids entre les 2 groupes
<b>ACCORD</b>	I : HbA1c < 6 %, Glycémie à jeun < 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou glycémie post-prandiale 2 h < 7,8 mmol/L (140 mg/dl) C : HbA1c entre 7 et 7,9 %, Glycémie à jeun > 5 mmol/L (90 mg/dl)	10	3,5	I : 8,3/6,4 C : 8,3/7,5	Augmentation de la mortalité toute cause (HR 1,14 IC 95 % [1,01 – 1,46]) et cardio-vasculaire (HR 1,35 IC 95 % [1,04 – 1,76]) dans le groupe intensif	Macro : pas d'effet sauf pour les infarctus du myocarde non fatals (HR 0,76, IC 95 % [0,62 – 0,92])	Augmentation du nombre d'hypoglycémies et du poids dans le groupe intensif
<b>VADT</b>	I : HbA1c < 6 % sans hypoglycémie. C : HbA1c entre 8 et 9 % sans symptôme. I versus C : Diminution de l'HbA1c de 1,5 %	11,5	5,6	I : 9,4/6,9 C : 9,4/8,4	Pas d'effet sur la mortalité	Micro : moindre progression du taux d'albuminurie dans le groupe intensif	Augmentation du nombre d'hypoglycémies et du poids dans le groupe intensif

Figure 17 : Etudes d'intensification du contrôle glycémique

Une HbA1c inférieure à 7 % n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité toutes causes, ni sur la survenue de complications macro-vasculaires, et cela favorise également la survenue d'hypoglycémies et une prise de poids. On peut cependant noter un bénéfice en termes de diminution du risque microvasculaire.

Une stratégie thérapeutique plus intensive (visant une HbA1c inférieure à 6 %) comprenant des thérapeutiques multiples chez des patients diabétiques de longue date est susceptible d'augmenter la mortalité toutes causes.

On ne dispose pas d'éléments permettant de savoir si un suivi à plus long terme des patients dans les études permettrait de mettre en évidence un bénéfice cardio-vasculaire, ou si d'autres paramètres devraient être étudiés tels que la nécessité d'un bon contrôle glycémique dès le début du diabète. L'intérêt d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 % dès le diagnostic n'a pas été suffisamment étudié.

#### 4. Traitements

##### a. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques constituent le premier traitement à mettre en place auprès du patient, et restent le traitement le plus important tout au long de l'évolution du diabète. L'éducation thérapeutique permet d'apporter au patient la connaissance, la compréhension et l'acceptation de ces différentes mesures.

- Alimentation

L'objectif est d'améliorer l'équilibre alimentaire, voire de réduire les apports caloriques journaliers de l'ordre de 15 à 30 % selon l'indice de masse corporelle (IMC) constaté (37). Il est important de restructurer les prises alimentaires en repas (3 repas principaux et une collation éventuelle), pour lutter contre le grignotage. L'alimentation doit être diversifiée et rester un plaisir afin d'inscrire l'équilibre alimentaire dans la durée.

Les aliments glucidiques ont une place indispensable pour leur effet sur le rassasiement et la prise alimentaire, en favorisant les aliments à index glycémique bas (légumes secs, pâtes, riz) pour limiter l'effet hyperglycémiant d'un repas. Les aliments à index glycémique élevé sont à limiter au maximum.

Sur le plan lipidique, les matières grasses d'origine végétale riches en acides gras monoinsaturés (olive, arachide, colza) ou polyinsaturés (tournesol, pépins de raisin...) sont à privilégier au détriment des graisses d'origine animale (viandes grasses, œufs, fromages...).

Au niveau protéidique, la consommation de poissons et de viandes maigres est à privilégier au détriment des viandes grasses.

Il est également important de mettre l'accent sur la consommation de légumes, et d'encourager la consommation en fruits à un voire deux par jour.

Les conseils nutritionnels sont également adaptés au profil du patient (37) :

- Sujet ayant une obésité de type androïde, une hypertriglycéridémie et un HDL-cholestérol bas : régime moins riche en glucides (40 % des calories totales), comportant plus de lipides, mais régime enrichi en acides gras monoinsaturés (25 % des calories totales) avec un rapport monoinsaturés/polyinsaturés/saturés égal à 2,5/1/1.
- Sujet ayant un poids normal ou une obésité de type gynoïde et un bilan lipidique normal : régime riche en glucides (c'est-à-dire correspondant à 55 % des apports caloriques journaliers), pauvre en lipides (soit 30 % des apports caloriques journaliers) et non focalisé sur les graisses monoinsaturées (soit 10 % des apports caloriques journaliers) avec un rapport acides gras monoinsaturés/polyinsaturés/saturés égal à 1/1/1.
- Activité physique

Il est recommandé de pratiquer une activité physique de manière régulière.

En 2007, les recommandations de santé publique définies sur le plan international étaient les suivantes :

- Pour les adultes âgés de 18 à 65 ans, pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (marche à un pas soutenu) au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes, 3 jours par semaine, d'activité physique d'intensité élevée (jogging) ;
- Pour les sujets âgés de plus de 65 ans, la marche rapide était considérée comme une activité physique d'intensité élevée et la marche normale d'intensité modérée ; le volume d'activité pouvant être fractionné mais en périodes d'au moins 10 minutes.

b. Traitements médicamenteux

Un traitement médicamenteux est initié si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques.

Les différentes classes thérapeutiques du traitement du diabète de type 2 et prescrites en France sont présentées ci-dessous (37,57).

### **Traitements insulino-sensibilisateurs**

#### **Biguanides**

- **Nom de la molécule** : metformine (Glucophage®, Stagid®)
- **Mode d'action** : la metformine agit en diminuant l'insulino-résistance. Elle nécessite ainsi la présence d'insuline dans le sang. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

- Elle réduit la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse.
- Elle favorise la captation et l'utilisation du glucose au niveau périphérique, notamment en augmentant la capacité des transports membranaires du glucose (les GLUTs).
- Elle retarde l'absorption intestinale du glucose
- **Indication** : il s'agit du traitement recommandé en 1<sup>ère</sup> intention, et à conserver à tous les stades du traitement.
- **Contre-indications** : insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min), insuffisance hépato-cellulaire, IDM ou insuffisance cardiaque récents, acido-cétose, grossesse.
- **Effets secondaires spécifiques** :
  - L'acidose lactique est à la fois rare et grave. Cette complication découle d'une accumulation de metformine dans l'organisme, à l'occasion d'une insuffisance rénale, ayant pour conséquence une accumulation de lactates. Une des raisons est l'inhibition de la néoglucogénèse, dont un des précurseurs utilisés est le lactate. Il est recommandé d'interrompre la prescription en situation à risque d'insuffisance rénale, comme une injection de produit de contraste iodé ou une intervention chirurgicale, afin de prévenir ce risque.
  - Les troubles digestifs, fréquents et bénins, essentiellement ballonnements et diarrhées, sont favorisés par la diminution de l'absorption intestinale du glucose.

### Traitements insulino-sécréteurs

## Sulfamides hypoglycémiants

- **Noms de molécules** : gliclazide (Diamicron®) ; glibenclamide (Daonil®) ; glimépiride (Amarel®)
- **Mode d'action** : ils agissent principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans en amplifiant la réponse sécrétoire à une glycémie donnée. Ils bloquent les canaux potassiques de la cellule  $\beta$ -pancréatique indépendamment du métabolisme, déclenchant ainsi une dépolarisation membranaire, ce qui va entraîner l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants favorisant l'entrée du calcium et ayant pour conséquence une libération d'insuline.
- **Indication** : dès la monothérapie, il s'agit du traitement recommandé en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine ; bithérapie/trithérapie
- **Contre-indications** : insuffisance rénale et hépatique sévère, acidocétose, grossesse.
- **Interactions médicamenteuses** : De nombreux médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiants, et sont capables de potentialiser ou d'antagoniser leur action (AVK, diurétiques, AINS...).
- **Effets secondaires spécifiques** :
  - L'hypoglycémie, en particulier lors du non-respect des contre-indications, de la suppression d'un repas ou en présence d'interactions médicamenteuses ;
  - La prise de poids.

## Glinides

- **Nom de la molécule** : répaglinide (Novornorm®)

- **Mode d'action** : ils stimulent le pic précoce d'insulino-sécrétion et diminuent essentiellement la glycémie post-prandiale. Ils agissent également sur les canaux potassiques ATP dépendants, mais sur un site d'action différent de celui des sulfamides hypoglycémiants.
- **Indications** : dès la monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants ; bithérapie/trithérapie. Son principal intérêt est d'être utilisable chez l'insuffisant rénal.
- **Contre-indications** : insuffisance hépatique et grossesse
- **Effets secondaires spécifiques** : l'hypoglycémie, qui est moins sévère et qui survient dans un délai plus court qu'avec les sulfamides.

Les incrétino-mimétiques comprennent les analogues du GLP1 (Glucagon-Like Peptide 1) sous forme injectable et les inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl-Peptidase 4) qui se prennent par voie orale.

Leur mécanisme d'action repose sur une hormone sécrétée par l'intestin, le GLP1, qui est faiblement sécrété à jeun, fortement sécrété lors de la prise alimentaire, et dont la sécrétion est aussi adaptée au contenu du repas. Le GLP1 a pour effet :

- Une stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas de manière glucose-dépendante.
- Une inhibition de la sécrétion du glucagon.
- Un ralentissement de la vidange gastrique.

#### Analogues du GLP1

- **Noms de molécule** : liraglutide (Victoza®), exénatide (Byetta®, Bydureon®), dulaglutide (Trulicity®).

- **Mode d'action** : ce sont des agonistes du GLP1, augmentant sa période d'action.
- **Indication** : bithérapie/trithérapie.
- **Contre-indications** : allergie, grossesse/allaitement ; insuffisance rénale ou hépatique sévères.
- **Effets secondaires spécifiques** : troubles digestifs en début de traitement (nausée, vomissement, diarrhée) favorisés par le ralentissement de la vidange gastrique.

#### Inhibiteurs de la DPP4

- **Noms de molécule** : sitagliptine (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>), vildagliptine (Galvus<sup>®</sup>), saxagliptine (Onglyza<sup>®</sup>).
- **Mode d'action** : ils empêchent la dégradation du GLP1.
- **Indications** : bithérapie/trithérapie
- **Contre-indications** : insuffisance hépatique sévère, grossesse ; adaptation posologique pour insuffisance rénale modérée/sévère.
- **Effets secondaires spécifiques** : troubles digestifs en début de traitement (nausée, vomissement, diarrhée) ; infections respiratoires hautes (rhinopharyngites).

#### Inhibiteurs des alpha-glucosidases

- **Noms de molécule** : acarbose (Glucor<sup>®</sup>), miglitol (Diastabol<sup>®</sup>).
- **Mode d'action** : ils ralentissent l'absorption digestive des glucides, et sont ainsi efficaces sur les glycémies post-prandiales. Ils inhibent l'enzyme alpha-glucosidase dont le rôle est d'hydrolyser les glucides complexes en glucides simples absorbables au niveau intestinal.
- **Indication** : monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides ; bithérapie/trithérapie



- **Contre-indications** : certaines pathologies digestives (trouble de la digestion et de l'absorption), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, prédisposition à l'obstruction intestinale, insuffisance rénale ou hépatique sévère, grossesse.
- **Effets secondaires spécifiques** : troubles digestifs (ballonnements, flatulences) améliorés en prenant le traitement dès le début du repas.

### Insulinothérapie

L'insulinothérapie devient nécessaire quand le déficit en insulinosécrétion est important. Dans le diabète de type 2, elle est essentiellement utilisée en trithérapie, parfois en bithérapie. La première étape de l'insulinothérapie débute par l'utilisation d'une insuline le soir de type intermédiaire (NPH), voire lente (Lantus®, Levemir®, Toujeo®). L'hypoglycémie constitue l'effet secondaire le plus fréquent et est liée à une inadéquation entre la dose d'insuline injectée, les apports glucidiques alimentaires et les dépenses énergétiques. La prévention et la correction des hypoglycémies sous insuline nécessitent une éducation du patient, et comprend notamment l'autosurveillance glycémique et l'adaptation des doses. L'insulinothérapie favorise également la prise de poids.

#### 5. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique

##### a. Monothérapie

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints avec les règles hygiéno-diététiques seules, ou si d'emblée le diabète est déséquilibré, voire symptomatique (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement...), un traitement médicamenteux est instauré. Le traitement est débuté à la dose minimale recommandée, puis est augmenté progressivement pour favoriser leur tolérance (38).

Le traitement recommandé en 1<sup>ère</sup> intention est la metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiant, les alternatives possibles sont : la répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ; ou les inhibiteurs des alphaglucohydrolases si le risque de survenue d'hypoglycémies est élevé.

b. Associations médicamenteuses : metformine en 1<sup>ère</sup> intention

Si une association de plusieurs médicaments est nécessaire, il n'est pas recommandé d'associer deux médicaments de même mécanisme d'action.

En l'absence de contre-indication ou d'intolérance :

- Si une bithérapie est nécessaire, il est recommandé de prescrire :
  - L'association metformine/sulfamides hypoglycémiant.
- Si une trithérapie est nécessaire avec un écart à l'objectif glycémique inférieur à 1%, il est recommandé d'ajouter à cette bithérapie :
  - Soit un inhibiteur des alpha glucosidases
  - Soit un inhibiteur de la DPP4
- Si une trithérapie est nécessaire avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1%, ou en cas d'échec avec les deux traitements ci-dessus, il est recommandé d'ajouter à cette bithérapie :
  - Soit un analogue du GLP1
  - Soit une insulinothérapie
- En cas d'échec avec l'analogue du GLP1, la trithérapie comprendra l'insulinothérapie.

La figure ci-dessous (37) décrit l’algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 comprenant la metformine en 1<sup>ère</sup> intention :

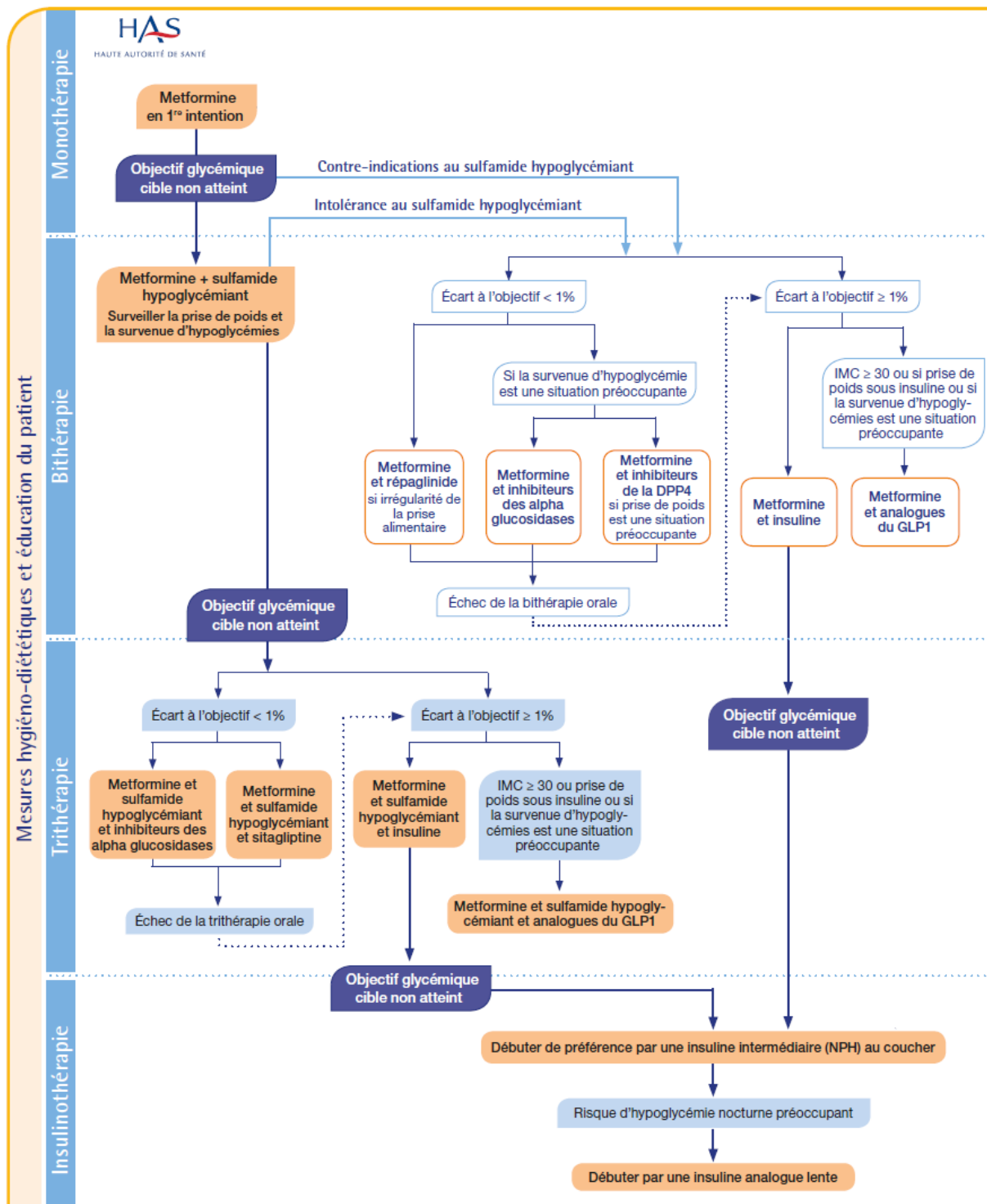


Figure 18 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 – Partie 1

c. Associations médicamenteuses : en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine

La figure ci-dessous (37) décrit l'algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine :

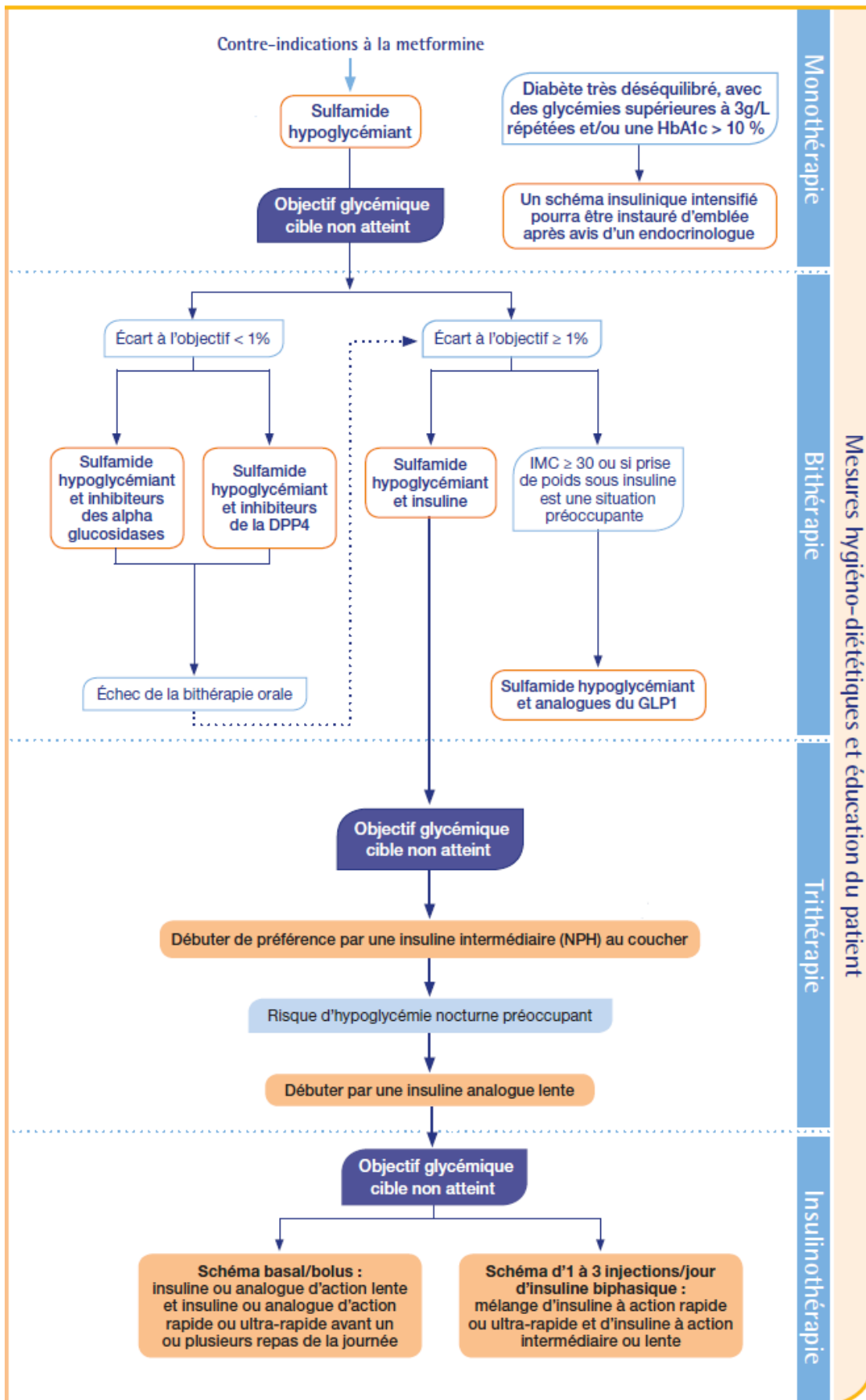


Figure 19 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 – Partie 2

## IV. Les inhibiteurs de la DPP4

### 1. Les incrétines

#### a. Histoire des incrétines et de leur découverte

L'histoire des incrétines a débuté en 1902 avec une expérience effectuée sur un chien par les physiologistes Bayliss et Starling et qui a été à l'origine de la découverte de la première hormone, et du rôle endocrine de l'intestin (58). Après avoir sectionné les nerfs du duodénum et du jéjunum d'un chien, tout en préservant la vascularisation, ils ont constaté que l'introduction d'acide dans l'intestin (pour mimer le chyme gastrique) provoquait la sécrétion de suc pancréatique. Ils en ont déduit que ce phénomène était la conséquence d'un réflexe de type chimique, et non d'un signal nerveux, et ont nommé ce médiateur chimique « sécrétine »(59). Starling a inventé le terme hormone en 1905.

Les chercheurs se sont intéressés aux relations entre les intestins et le pancréas. En 1906, Moore a été le 1<sup>er</sup> à supposer que la muqueuse duodénale libérerait des hormones potentiellement bénéfiques dans le traitement du diabète. Il a ainsi administré par voie orale des extraits de muqueuse duodénale de porc stimulé par l'acide à 3 patients diabétiques (1 adulte et 2 enfants), et a obtenu une amélioration transitoire de la glycosurie dans deux cas (60).

La Barre a introduit en 1932 le terme « incrétines » pour désigner ces hormones intestinales. En 1934, Heller a décrit l'effet hypoglycémiant de l'administration d'une préparation de muqueuse intestinale chez le lapin. Après avoir tenté en vain d'isoler de l'insuline à partir de l'intestin, il en vint à conclure que l'intestin sécrétait une substance capable de stimuler la sécrétion d'insuline, mais non vérifiable en l'absence de dosage d'insuline (58). Les recherches

sur les incrétines ont ensuite diminué pendant près de 20 ans suite à plusieurs échecs, notamment l'impossibilité de Loew de confirmer l'effet hypoglycémiant constaté chez des animaux à jeun.

En 1964, on a constaté que la sécrétion d'insuline induite par une même charge de glucose est de 30 à 40 % inférieure lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse par rapport à ce qui est observé après une administration par voie orale, suggérant un facteur amplificateur gastro-intestinal ou hépatique (61). Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients porteurs d'une dérivation portale (62). Il existe donc une ou plusieurs hormones digestives libérées lors du passage de nutriments qui permettent de potentialiser la sécrétion d'insuline induite par le glucose.

La figure ci-dessous présente « l'effet incrétine », c'est-à-dire l'amplification de l'insulinosécrétion après glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse (63).

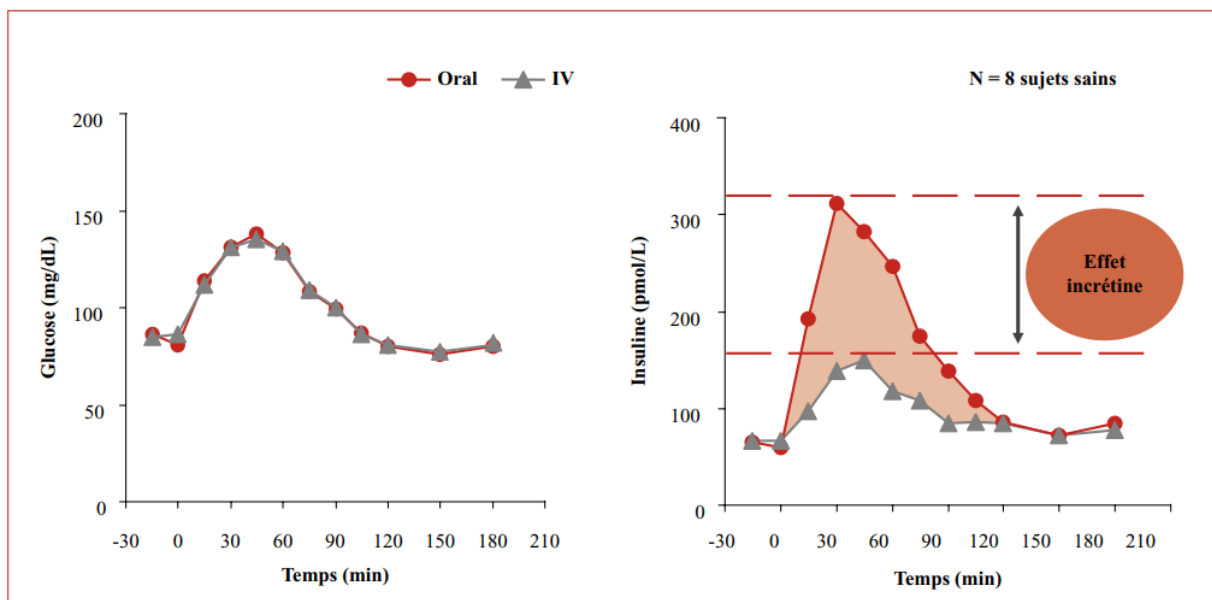


Figure 20 : « Effet incrétine »

Seules deux hormones sont considérées comme des incrétines. La première incrétine a été isolée en 1970 à partir d'extraits d'intestins de porcs, et nommée Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) pour son action inhibitrice sur la sécrétion d'acides gastriques. Elle a été renommée plus tard en Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide tout en conservant son acronyme, pour sa capacité à potentialiser l'insulino-sécrétion induite par l'hyperglycémie. Le GIP est sécrété par les cellules K du duodénum.

La deuxième incrétine a été découverte en 1983 suite au clonage et au séquençage du gène du pro-glucagon, il s'agit de la Glucagon Like Peptide 1 (GLP1) (58). En effet ce gène code non seulement le glucagon, mais aussi le GLP1 et le GLP2 qui présentent une forte homologie avec le glucagon. Le GLP1 est sécrété par les cellules L du jéjunum et de l'iléon après clivage de la molécule de proglucagon.

#### b. Métabolisme et rôle des incrétines

Seule l'administration orale et non parentérale de nutriments glucidiques, mais aussi lipidiques, stimule la sécrétion d'incrétines. La sécrétion est très rapide et biphasique comprenant une phase précoce de 10 à 15 minutes suivie d'une seconde phase plus longue de 30 à 60 minutes. La sécrétion des incrétines n'intervient que lorsque les concentrations plasmatiques de glucose sont supérieures ou égales à la normo-glycémie et leur action dépend de la concentration plasmatique en glucose (64). Ceci est un mécanisme de défense physiologique contre le risque d'hypoglycémie. D'ailleurs, leur sécrétion est inhibée quand la glycémie descend en dessous de 0,55 g/L. Une fois dans la circulation, les incrétines sont très rapidement métabolisées par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), qui clive la partie N-terminal du GIP et du GLP1 en métabolites inactifs. La DPP-4 est une enzyme relativement



ubiquitaire et peu spécifique, elle est exprimée dans de nombreux tissus. La demi-vie du GLP1 dans la circulation est ainsi très courte de l'ordre de 60 à 90 secondes (63).

Le GLP1 contribue au maintien de l'homéostasie glucidique et énergétique par différents mécanismes :

- Il a une action hypoglycémiante en stimulant la sécrétion d'insuline et en freinant celle du glucagon (effet direct sur les cellules  $\alpha$ , et indirect via la stimulation de l'insuline) de manière glucose dépendante.
- Il ralentit la vidange gastrique et réduit le péristaltisme intestinal ce qui diminue l'absorption du glucose.
- Il induit un effet satiétogène par l'intermédiaire de récepteurs GLP1R, situés dans le système nerveux central, qui modifient l'activité des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire.
- Il présente un effet trophique sur la cellule  $\beta$  en stimulant la différenciation de cellules progénitrices et la prolifération de cellules  $\beta$  et en réduisant l'apoptose dans les modèles animaux uniquement.

### c. Incrétines et diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, « l'effet incrétine » est diminué, comme le montre le schéma ci-dessous (63) :

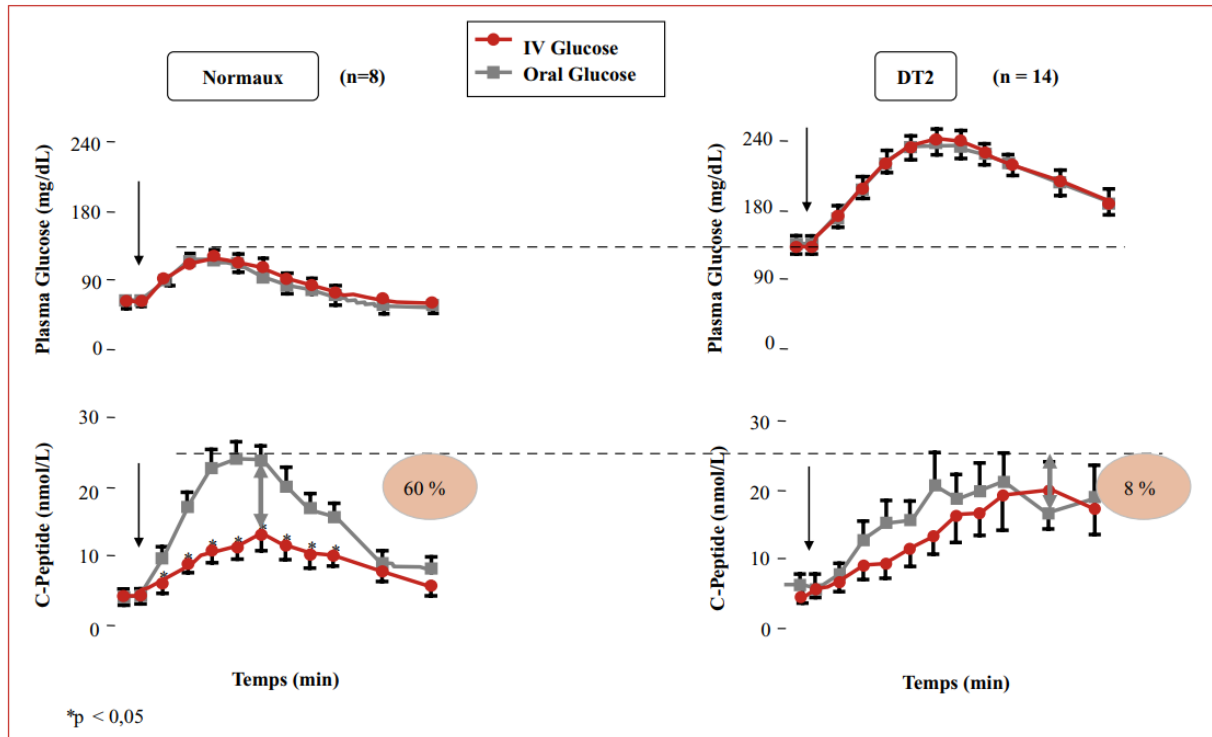


Figure 21 : Diminution de « l'effet incrétine » dans le diabète de type 2

On a constaté des anomalies différentes pour les deux incrétines. La concentration de GIP est normale, mais son effet est altéré, alors que la concentration de GLP1 est diminuée, mais son effet est conservé.

Le GLP1 a ainsi été la cible dans le développement de traitements du diabète de type 2 et préféré au GIP en raison de son activité conservée, avec deux alternatives :

- Les analogues du GLP1 qui sont résistants à la DPP4
- Les inhibiteurs de la DPP4 ou gliptines, qui prolongent la durée d'action du GLP1 en inhibant sa dégradation.

Le tableau ci-dessous compare les analogues du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP4 (65) :

Caractéristiques/effets	Agonistes des récepteurs au GLP1	Inhibiteurs de la DPP4
Administration	Injection sous-cutanée	Prise orale
Mécanismes	Augmentation importante des taux de GLP1 (ou équivalent) d'origine exogène	Augmentation modérée des taux de GLP1 d'origine endogène Augmentation des taux de GIP
Effets pancréatiques (glucose-dépendants)	Augmentation de la sécrétion d'insuline (effet incrétine) Diminution de la sécrétion de glucagon	Augmentation de la sécrétion d'insuline (effet incrétine) Diminution de la sécrétion de glucagon
Effets extra-pancréatiques	Ralentissement de la vidange gastrique Effet anorexigène central	Pas ou peu de ralentissement de la vidange gastrique Effet anorexigène central faible
Réduction du taux d'HbA1c	-1,1 à -1,6%	-0,6 à -1,1%
Réduction pondérale	-2 à -4 kg	0 à -1 kg

Figure 22 : Comparaison entre analogues du GLP1 et inhibiteurs de la DPP4

## 2. La place des inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2

Selon les recommandations de la HAS de 2013 (38) :

- En monothérapie, les inhibiteurs de la DPP4 ne sont pas indiqués.
- En bithérapie, ils constituent un des choix thérapeutiques possibles :
  - En association à la metformine quand l'écart à l'HbA1c cible est inférieur à 1% et si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;
  - En association aux sulfamides hypoglycémiants quand l'écart à l'HbA1c cible est inférieur à 1%.
- En trithérapie, ils constituent un des choix thérapeutiques possibles :
  - En association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants lorsque l'HbA1c cible est inférieure à 1%.

### 3. Inhibiteurs de la DPP4 en France

#### a. Présentation et posologie

En France, 3 inhibiteurs de la DPP4 sont commercialisés (57,66) :

Molécules (DCI)	Nom commercial	Dosage	Posologie cas général	Posologie insuffisance rénale (IR)	Date AMM	Date commercialisation
Sitagliptine	Januvia et Xelevia	100mg et 50mg	1 cp 100 mg par jour	IR modérée <45ml/min : 50 mg/jour IR sévère/terminale : 25mg/jour	2007 (dosage 100mg)	2008 (dosage 100mg)
Vildagliptine	Galvus	50mg	1 cp matin et soir	IR modérée <50ml/min/sévère/terminale : 50mg/jour	2007	2009
Saxagliptine	Onglyza	5 mg	1 cp par jour	IR modérée/sévère : 2,5 mg/jour IR terminale : non recommandée	2009	2010

Figure 23 : Posologie des inhibiteurs de la DPP4 commercialisés en France

Le tableau ci-dessous récapitule les différentes associations d'inhibiteurs de la DPP4 avec la metformine (57,66) :

Molécules (DCI)	Nom commercial	Dosage	Posologie cas général	Posologie insuffisance rénale	Date AMM	Date commercialisation
Sitagliptine et Metformine	Janumet et Velmetia	50mg/1000mg	1 cp matin et soir	IR modérée (DFG entre 30 et 44 ml/min) : 1 cp par jour contre indiquée avec DFG < 30 ml/min	2008	2009
Vildagliptine et Metformine	Eucreas	50mg/1000mg	1 cp matin et soir	IR modérée (DFG entre 30 et 44 ml/min) : 1 cp par jour contre indiquée avec DFG < 30 ml/min	2007	2015
Saxagliptine et Metformine	Komboglyze	2,5mg/1000mg	1 cp matin et soir	IR modérée (DFG entre 30 et 44 ml/min) : 1 cp par jour contre indiquée avec DFG < 30 ml/min	2011	2012

Figure 24 : Différentes associations d'inhibiteurs de la DPP4 à la metformine

b. Structure chimique et mécanisme d'action

Les figures ci-dessous représentent les structures chimiques des 3 inhibiteurs de la DPP4 (ou gliptines) commercialisés en France (67) :

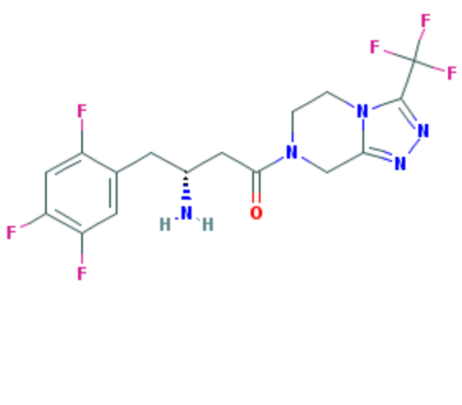
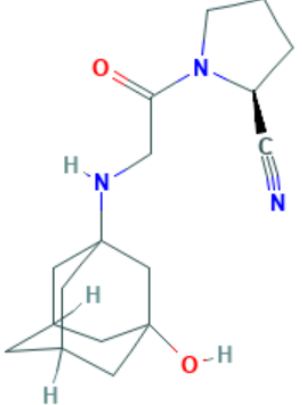
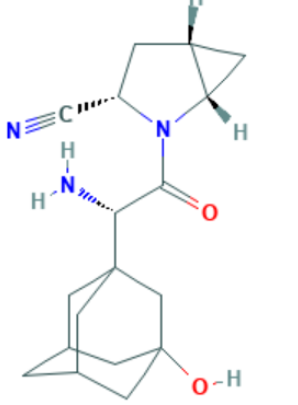
Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine
Formule moléculaire : $C_{16}H_{15}F_6N_5O$	Formule moléculaire : $C_{17}H_{25}N_3O_2$	Formule moléculaire : $C_{18}H_{25}N_3O_2$
		

Figure 25 : Structure chimique des inhibiteurs de la DPP4

Bien qu'elles appartiennent à la même classe thérapeutique, les structures de ces 3 molécules sont différentes, se traduisant par des mécanismes d'action différents d'une molécule à l'autre pour inhiber l'enzyme DPP4.

Les inhibiteurs de la DPP4 sont tous des inhibiteurs compétitifs et réversibles de la DPP4. La sitagliptine forme des liaisons non covalentes avec le site actif de l'enzyme, tandis que la vildagliptine et la saxagliptine forment toutes deux des liaisons covalentes. La sitagliptine inhibe l'enzyme de manière dose-dépendante, et se dissocie d'elle très rapidement. En comparaison, les complexes vildagliptine/DPP4 ou saxagliptine/DPP4 se forment et se

dissocient bien plus lentement, avec pour conséquence une durée d'action plus longue (68,69).

Ces trois gliptines se distinguent également par leur différence en termes de puissance inhibitrice envers la DPP4. Ainsi la saxagliptine possède une constante d'inhibition (Ki) de 1,3 +/- 0,3 nM pour l'inhibition de la DPP4, ce qui la rend 10 fois plus puissante que la vildagliptine (Ki 13+/-3 nM) ou encore la sitagliptine (Ki 18+/-2nM) (70).

Ces différences se traduisent en termes de posologie : 5 mg en une prise pour la saxagliptine, contre 100 mg en une prise pour la sitagliptine et 100 mg en deux prises pour la vildagliptine.

#### 4. Coût des inhibiteurs de la DPP4

Le tableau ci-dessous présente le coût global des prescriptions en ville pour l'Assurance Maladie en France en 2017 (71):

Médicaments		Coût total par médicament en 2017	Coût Total	
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	17 318 673 €	128 146 747 €	301 147 608 €
	Sitagliptine (Januvia/Xelevia)	106 410 148 €		
	Vildagliptine (Galvus)	4 417 925 €		
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	11 352 270 €	173 000 861 €	
	Sitagliptine/Metformine (Janumet/Velmetia)	119 496 473 €		
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	42 152 118 €		

Figure 26 : Coût global des inhibiteurs de la DPP4 pour l'Assurance Maladie

Le tableau ci-dessous présente le coût par patient pour un mois de traitement (66) :

Médicaments		Posologies		Nb cp/boîte	Prix/boîte	Prix/cp	Coût d'un mois de traitement
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	5 mg	1 cp/j	30 cp	32,74 €	1,09 €	32,74 €
	Sitagliptine (Januvia)	100 mg	1 cp/j	28 cp	33,45 €	1,19 €	35,84 €
	Sitagliptine (Xelevia)	100mg	1 cp/j	28 cp	30,81 €	1,10 €	33,01 €
	Vildagliptine (Galvus)	50 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	2,5 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	35,57 €	0,59 €	35,57 €
	Sitagliptine/Metformine (Janumet)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	56 cp	33,45 €	0,60 €	35,84 €
	Sitagliptine/Metformine (Velmetia)	50mg/1000mg	2cp/j	56 cp	30,81 €	0,55 €	33,01 €
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €

Figure 27 : Coût unitaire des inhibiteurs de la DPP4 pour l'Assurance Maladie

## **PARTIE 2 : Article IMRAD**

### **Bénéfices et risques des Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase 4 dans le traitement du diabète de type 2**

*Contribution à la « Top 5 list » française en médecine générale*

*Synthèse de la littérature et élaboration de guides médecins et patients*

S. Steenkiste, H. Teyssier, C. Pino, L. Fournier, A. Hazard, P. Clerc, M. François

#### Résumé

**Introduction :** Une étude visant à la réalisation d'une liste de 5 traitements, tests ou interventions fréquemment prescrits en médecine générale malgré une balance bénéfices/risques déficitaire, est actuellement en cours en France. Un des traitements étudiés concerne les inhibiteurs de la DPP4.

**Objectif :** Synthétiser les données de la littérature portant sur les inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2 sous forme de guides à destination des médecins et des patients participant à la réalisation de cette « Top 5 list ».

**Méthode :** Les bases de données de Pubmed, d'Embase et de la Cochrane Library ont été consultées. Les essais contrôlés randomisés en double aveugle, les revues de la littérature et les méta-analyses étudiant les inhibiteurs de la DPP4 versus placebo, chez des patients diabétiques de type 2, ont été inclus. La qualité des articles retenus a été analysée via une

grille de lecture standardisée R-AMSTAR. Les guides de synthèse médecins et patients ont été réalisés à partir des articles jugés pertinents et de qualité suffisante.

**Résultats :** Sur 1 176 articles, une méta-analyse récente et de bonne qualité a été sélectionnée. Les guides destinés aux médecins et aux patients rappellent les données de prévalence du diabète de type 2 et de ses complications. Ils précisent aussi les recommandations actuelles, les données d'efficacité et de tolérance des inhibiteurs de la DPP4, ainsi que leur coût pour l'assurance maladie en 2017.

**Conclusion :** Les inhibiteurs de la DPP4 n'ont pas de bénéfice sur la mortalité toute cause, la mortalité cardio-vasculaire, les IDM, et les AVC. Ils constituent un surrisque faible d'insuffisance cardiaque sévère, et de pancréatite aiguë. La synthèse des données des guides destinés aux médecins et aux patients leur permettront de choisir de manière éclairée si ce traitement doit faire partie ou non de la « Top 5 list » définitive.

**Mots clés :** surmédicalisation ; top 5 list ; diabète de type 2 ; inhibiteur de la DPP4 ; balance bénéfiques/risques.



## Abstract

**Introduction:** In the fight against medical overuse, a study with the aim of listing 5 medical services frequently prescribed in family practice despite unfavourable benefit-risk ratio ("Top five list") is ongoing in France.

**Objectives:** Resuming literature's data on the use of DPP4 inhibitors in the type 2 diabetes mellitus in guides for doctors and patients participating in the development of the "Top 5 List".

**Methods:** Randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analysis evaluating the DPP4 inhibitors versus placebo in type 2 diabetes mellitus were included. The databases consulted were PubMed, Embase and the Cochrane Library. The quality of articles selected was analyzed via AMSTAR reading grid. The synthetic guides for doctors and patients were produced from articles deemed relevant and of sufficient quality.

**Results:** Among 1 176 articles, a recent and high quality meta-analysis was selected. The guides for doctors and patients clarify prevalence data of the type 2 diabetes mellitus, therapeutic recommendations, efficacy, harms data of DPP4 inhibitors and their cost.

**Conclusion:** DPP4 inhibitors have no proven benefit in all-cause mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarctions, strokes. They slightly increase heart failure and acute pancreatitis. The data compiled in the guides for doctors and patients will allow them to enlighteningly choose whether or not these treatment should be part of the final "Top 5 List".

**Keywords:** medical overuse ; top 5 list ; type 2 diabetes mellitus ; DPP4 inhibitors ; benefit-risk ratio.

## I. Introduction

Le phénomène de surmédicalisation se définit comme « tout traitement dispensé en l'absence de bases médicales probantes ou lorsque les bénéfices ne compensent pas les risques » (1).

Ce phénomène implique non seulement les médecins, mais aussi les patients. Les conséquences sont d'ordre médical, impliquant des actes médicaux injustifiés, voire potentiellement délétères, et d'ordre économique via des dépenses de santé inutiles.

Ainsi, la lutte contre la surmédicalisation devient un enjeu majeur pour différents pays à travers le monde. Les Etats-Unis sont les premiers en 2012 à initier une « Top 5 list » en médecine générale (11). Le principe repose sur l'identification de 5 traitements, tests ou procédures, dont l'objectif est de réduire les taux de prescription. D'autres « Top 5 lists » sont ensuite créées au Canada (12), en Suisse (13), en Australie (14), en Italie (15) et au Royaume-Uni (16) ( Annexe 1).

Une « Top 5 list » en médecine générale est en cours de réalisation en France (17). Une des étapes de cette étude vise à produire, aux patients et aux médecins investigateurs, des guides synthétisant les données de la littérature sur 15 items spécifiques relevant de la surmédicalisation.

Un des items concerne les inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl-Peptidase 4) dans le traitement du diabète de type 2. L'objectif du traitement du diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct.

Par comparaison à la population non diabétique, la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques pour les décès liés à une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique (37).

Les inhibiteurs de la DPP4 ne sont pas recommandés en monothérapie, mais ils constituent un des choix thérapeutiques possibles en bithérapie et en trithérapie (38).

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la balance bénéfices/risques des inhibiteurs de la DPP4 sur la morbi-mortalité dans le diabète de type 2, en synthétisant les données de la littérature sous forme de guides. Ce projet permet l'élaboration à la fois d'un guide destiné aux médecins investigateurs, et d'un guide pour un panel de patients. Chaque groupe devant déterminer les 5 services médicaux les plus représentatifs de la surmédicalisation, ce qui permet la réalisation d'une « Top 5 list » française en médecine générale.

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Critères d'inclusion des études pour la synthèse

#### a. PICO

Le PICO définit la question de recherche en précisant :

- La Population étudiée : patients diabétiques de type 2 adultes, avec exclusion des enfants, des femmes enceintes et des patients avec insuffisance rénale sévère.
- L'Intervention effectuée : traitement par inhibiteur de la DPP4 en monothérapie, tous les inhibiteurs de la DPP4 sont inclus.
- Le Comparateur : placebo uniquement
- Les Critères de jugements (Outcomes) :
  - Critères primaires :
    - Mortalité toute cause
    - Mortalité cardio-vasculaire
    - Macro-angiopathie

- Critères secondaires :
  - Insuffisance cardiaque
  - Pancréatite aigue

b. Type d'étude

- Inclusion : essais contrôlés randomisés, revues systématiques, méta-analyses incluant des essais contrôlés randomisés ou des études observationnelles
- Exclusion : autres types d'études ; langage autre que français ou anglais

## 2. Méthode de recherche pour l'identification des études

a. Stratégie de recherche

Les bases de données interrogées pour la recherche étaient Pubmed, Embase et la Cochrane Library. La date de fin de sélection des articles était le 1 juin 2017.

L'équation de recherche était composée d'une combinaison de termes « Mesh » et de « Text Word » ainsi que de leurs variations de termes :

- Diabète de type 2 : « diabetes mellitus, type 2 », « type II diabetes » ...
- Inhibiteurs de la DPP4 : « Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors », « dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors », « gliptins », « sitagliptin », « saxagliptin » ...
- Morbi-mortalité : « mortality », « diabetes complications », ...
- Etudes contrôlées randomisées : « randomized controlled trial », « randomly » ...

Les équations de recherche complètes Pubmed et Embase sont présentées en Annexe 2.

#### b. Sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés en double aveugle par deux chercheurs en utilisant le logiciel « Rayyan » (31,32). Une élimination des doublons a été effectuée. Chaque chercheur a ensuite sélectionné de manière indépendante les articles en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion détaillés ci-dessus. Une première sélection a été réalisée sur le titre et le résumé. En cas de doute, l'article était inclus. Après la levée de l'aveugle, les articles faisant l'objet d'un désaccord étaient réétudiés entre les deux chercheurs en vue d'obtenir un consensus. Si le désaccord persistait malgré la discussion, il était prévu qu'un 3<sup>ème</sup> chercheur prenne position, mais nous n'avons pas eu besoin d'y recourir.

#### c. Décision de l'inclusion des articles d'intérêt à partir du texte intégral

Le texte intégral de chaque article sélectionné à l'étape précédente a été recueilli. Un mail aux auteurs était envoyé lorsqu'il n'était pas possible de trouver le texte en entier. Malgré ce procédé, certains articles n'ont pas pu être retrouvés dans leur intégralité.

Une nouvelle sélection après lecture complète des articles a été réalisée.

#### d. Analyse des articles et évaluation de leur qualité

L'évaluation de la qualité des études a été effectuée de manière indépendante par les deux investigateurs, afin de réduire les risques d'erreur de jugement et de subjectivité. Chaque investigateur a ainsi analysé l'ensemble des études sélectionnées dans leur intégralité, afin de remplir une grille de lecture. Il s'agit de la grille R-AMSTAR qui permet d'évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques et méta-analyses (Annexe 3). Toute divergence d'analyse initiale entre les deux évaluateurs a fait l'objet de discussions entre les deux protagonistes pour obtenir un consensus.

En cas d'existence de méta-analyses ou de revues systématiques de la littérature récentes et de bonne qualité, seules ces dernières ont été conservées. En présence de deux revues ou méta-analyses répondant à la même question de recherche, seule la meilleure revue ou méta-analyse a été conservée. La présence d'essais contrôlés randomisés postérieurs à la date de publication des revues ou des méta-analyses permettant une mise à jour a été vérifiée.

### 3. Elaboration des guides

Les informations fournies dans les guides ont été choisies par les responsables de l'étude en collaboration avec les chercheurs. L'objectif était d'obtenir une homogénéité de l'intégralité des guides patients et médecins du projet. Chaque guide doit être synthétique, tout en apportant les informations nécessaires à un choix éclairé, telles que :

- Un rappel de l'état des connaissances sur le sujet avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé, et les indications en termes de service médical rendu.
- Les données de prévalence du diabète de type 2 et de ses complications.
- Une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement à l'aide des NNT « number needed to treat », et des NNH « number needed to harm ». Le NNT indique le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet bénéfique. Le NNH indique le nombre de patients à traiter pour voir apparaître un évènement indésirable lié au traitement. L'obtention de résultats non significatifs ne permet pas ce calcul.
- Le coût des inhibiteurs de la DPP4 des prescriptions faites en ville pour l'assurance maladie en 2017, et le coût pour un mois de traitement, et par comprimé.

### III. Résultats

#### 1. Résultats de la recherche

La recherche a identifié 1 176 articles. Après une première sélection sur titre et résumé, 970 articles ont été exclus, et 123 articles ont été inclus.

La lecture de ces 123 articles a permis d'identifier 52 méta-analyses. Le texte entier de 6 méta-analyses, dont 3 qui concernaient uniquement la pancréatite aiguë, n'a pas pu être retrouvé, malgré une recherche approfondie et une demande par courrier électronique aux auteurs. Les résumés de ces articles montraient des résultats similaires aux autres méta-analyses sélectionnées. 3 méta-analyses ont été éliminées à cause du critère principal de jugement (HbA1c/incidence des cancers). Les méta-analyses comparant les inhibiteurs de la DPP4 à la fois au placebo et aux autres anti-diabétiques n'ont pas été sélectionnées lorsque leurs résultats ou la liste de leurs études incluses n'étaient pas séparés suivant le comparateur (placebo / antidiabétique). Devant le grand nombre de méta-analyses retrouvées obtenant des résultats similaires, seules les méta-analyses les plus récentes et permettant de répondre à plusieurs critères de jugement ont été incluses.

Après lecture des différentes méta-analyses dans leur intégralité et élaboration des grilles de lecture, 4 méta-analyses étaient admissibles, ainsi que 3 essais contrôlés randomisés repris par ces méta-analyses. Une méta-analyse permettant de répondre à l'ensemble des critères de jugement a été sélectionnée.

Le diagramme de flux PRISMA ci-dessous représente les différentes étapes de sélection :

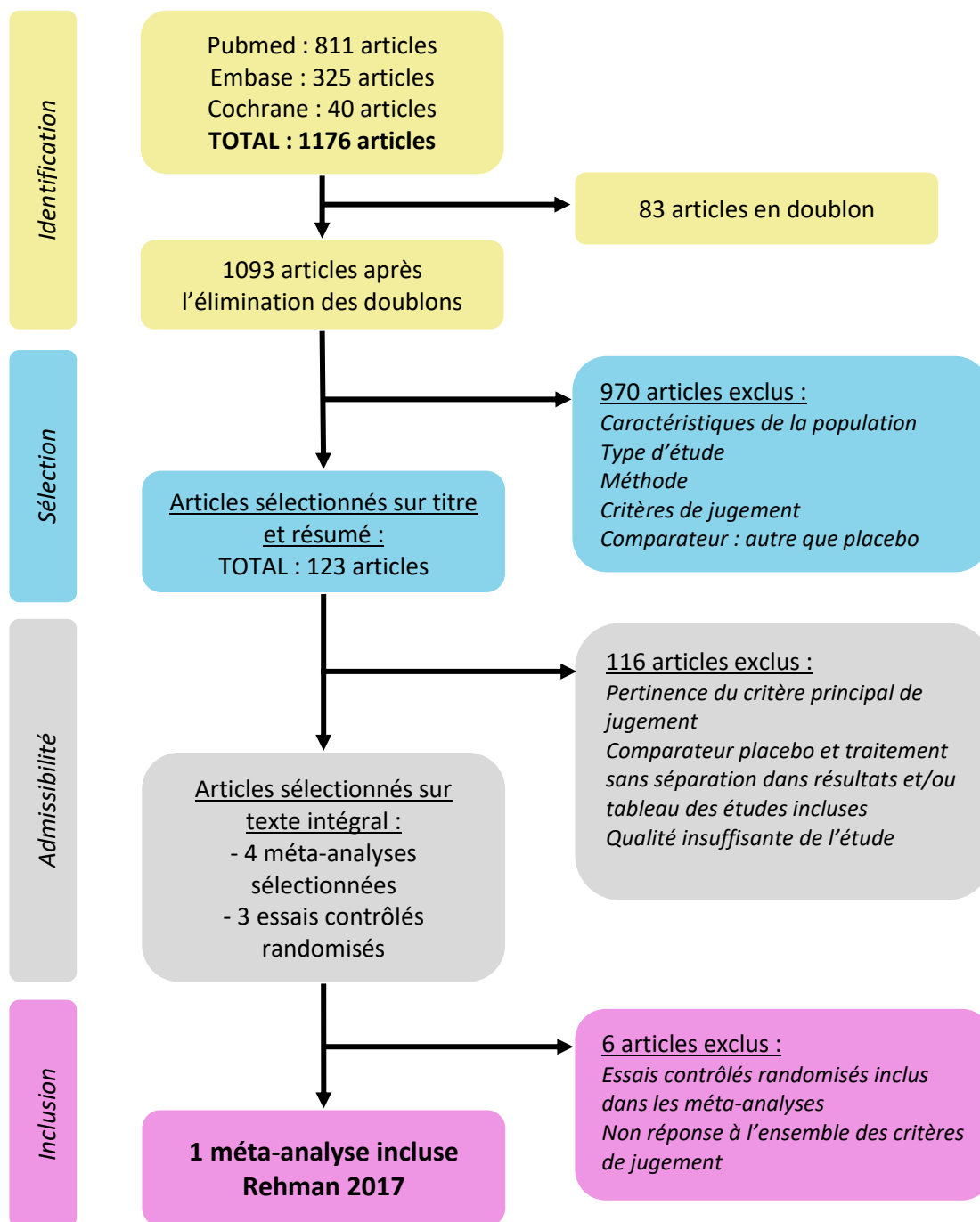


Figure 28 : Diagramme de flux PRISMA

2. Détail sur les 3 essais contrôlés randomisés admissibles SAVOR-TIMI 53 (72), EXAMINE (73) et TECOS (74)

Ces trois études présentent certaines similitudes. Il s'agit d'essais contrôlés versus placebo, randomisés, en double aveugle, multicentriques et dans plusieurs pays, de longue durée, et



financés par un laboratoire pharmaceutique. Les patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire. Le but était de démontrer la bonne sécurité cardio-vasculaire des inhibiteurs de la DPP4, car depuis 2008, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a établi des nouvelles règles pour la commercialisation de tout nouvel antidiabétique, imposant de démontrer la bonne sécurité cardio-vasculaire du médicament. Le traitement antidiabétique pouvait être adapté dans les deux bras, pour atteindre l'objectif glycémique désiré.

Caractéristiques	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS
Inhibiteur de la DPP4	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo
Nombre de patients	16 492	5 380	14 735
Traitement antidiabétique de base	Tout (sauf incrétines)	Tout (sauf incrétines)	Metformine, Sulfamides, Pioglitazone (mais pas autres Thiazolidinediones), Insuline
Taux initial moyen HbA1c	8% +/- 1,4	8% +/- 1,1	7,2% +/- 0,5
Âge médian ou moyen	65 ans (moyen)	61 ans (médian)	65,5 ans (moyen)
Population diabétique type 2	Antécédent maladie cardio-vasculaire ou facteurs de risque cardio-vasculaires multiples	Syndrome coronarien aiguë 15 à 90 jours avant randomisation	Antécédent maladie cardio-vasculaire
Critères de jugement primaire	Mortalité cardio-vasculaire, IDM, AVC	Mortalité cardio-vasculaire, IDM, AVC	Mortalité cardio-vasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable
Critères de jugement secondaires	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, angor instable/revascularisation coronaire	Revascularisation angor instable dans les 24h après admission, décès toute cause	Mortalité toute cause, hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Durée de suivi médian	2,1 ans	1,5 ans	3 ans

Figure 29 : Caractéristiques des essais contrôlés randomisés admissibles

### 3. Les 4 méta-analyses sélectionnées

Un total de 4 méta-analyses ont été admissibles (75–78). Les 4 méta-analyses sont de qualité équivalente avec un score variant de 29/44 à 31/44 avec la grille R-AMSTAR. Elles sont toutes les quatre récentes. Elles présentent toutes les quatre des résultats comparables, même si les études sélectionnées diffèrent entre ces méta-analyses.

#### Comparaison des 4 méta-analyses

	Type d'études	Nombre d'études incluses	Durée de suivi des études incluses	Grille R-AMSTAR
Rehman 2017	Essais contrôlés randomisés	36 dont SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS	Minimum 52 semaines et inférieur à 52 semaines si nombre de sujets > 500	30/44
Xu 2017	Essais contrôlés randomisés	38 contre placebo ou antidiabétiques, 14 contre placebo dont SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS	Minimum 48 semaines	31/44
Elgendy 2017	Essais contrôlés randomisés	90 dont SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS	2 à 156 semaines	31/44
Abbas 2015	Essais contrôlés randomisés	3 : SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS	Suivi médian de 2,5 ans	29/44

Figure 30 : Comparaison des 4 méta-analyses admissibles

Comparaison des critères de jugement étudiés et des résultats obtenus entre les 4 méta-analyses

NS : résultat non significatif

	Mortalité globale	Mortalité cardio-vasculaire	IDM	AVC	Insuffisance Cardiaque (IC) et/ou hospitalisation pour IC	Hypoglycémie sévère	Pancréatite aigüe
Rehman 2017	NS	NS	NS	NS	Hospi IC : augmentation significative (RR 1.13, IC 95% 1.01–1.26)	NS	Augmentation significative (RR 1.57, IC 95% 1.03–2.39)
Xu 2017	NS	NS	NS	NS	NS (non précisé)	NS	
Elgendy 2017	NS	NS	NS	NS	NS (les deux)		
Abbas 2015		NS	NS	NS	Hospi IC : NS avec intervalle de confiance limite (RR 1.12, IC 95% 1.00–1.25)	NS	Augmentation significative (RR 1.79, IC 95% 1.13–2.81)

Figure 31 : Critères de jugement et résultats des 4 méta-analyses admissibles

Devant des méta-analyses récentes, de qualité similaire, donnant des résultats comparables, la méta-analyse qui a été retenue est celle de Rehman de 2017 (75), car c'est la seule à répondre à l'ensemble des critères de jugement. Elle a inclus 36 essais contrôlés randomisés, comprenant un total de 54 664 patients. Elle permet également de donner pour l'ensemble des critères de jugement, des résultats séparés concernant uniquement les 3 grands essais contrôlés randomisés SAVOR-TIMI 53 (72), EXAMINE (73) et TECOS (74), comprenant 36 395 patients. Une autre de ces 4 méta-analyses a d'ailleurs inclus uniquement ces 3 essais. La grille R-AMSTAR (Annexe 2) a été notée à 30/44.

#### 4. Guide destiné aux médecins

Guide Médecins	Les Inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl-Peptidase 4) dans le diabète de type 2
<b>Définition</b>	
<p>Le diabète de type 2 est défini par la HAS comme (38) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises,</li><li>• Ou la présence de symptômes de diabète associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l),</li><li>• Ou une glycémie 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'Organisation mondiale de la santé).</li></ul> <p>Le diabète de type 2 provoque des complications microvasculaires et macrovasculaires. L'objectif du traitement du patient atteint d'un diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct.</p>	
<b>Etat des connaissances</b>	
<p>Principales stratégies médicamenteuses des inhibiteurs de la DPP4 dans le diabète de type 2 (38,66) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monothérapie : non recommandé. SMR (service médical rendu) du 16/09/2015 jugé insuffisant.</li><li>• Bithérapie :<ul style="list-style-type: none"><li>○ En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides, les inhibiteurs de la DPP4 associés à la metformine constituent un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 : important.</li><li>○ En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de la DPP4 associés aux sulfamides hypoglycémiantes constituent un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 : faible.</li></ul></li><li>• Trithérapie :<ul style="list-style-type: none"><li>○ En association avec metformine/sulfamides hypoglycémiantes, un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 jugé important.</li><li>○ En association avec insuline/metformine : non recommandé, mais SMR du 16/09/2015 jugé important.</li></ul></li></ul>	
<b>Prévalence</b>	
<p>La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014, soit 422 millions d'individus (35). En France, la prévalence du diabète (tous types) traité pharmacologiquement s'élevait à 5% de la population pour l'année 2015, soit environ 3,3 millions de patients (36). La proportion du diabète de type 2 est supérieure à 92%.</p>	

Par comparaison à la population non diabétique, la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques pour les décès liés à une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique (37). Le diabète constitue aussi une cause majeure de cécité, et d'amputation des membres inférieurs (35).

### Efficacité (R-AMSTAR = XX/44 )

La méta-analyse retenue pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ce traitement est : « Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes : Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials » de M.B. Rehman, dans Diabetes and Metabolism en 2017 (75).

Grille R-AMSTAR côtée à 30/44. Inclusion de 36 essais contrôlés randomisés, dont SAVOR-TIMI 53 (72), EXAMINE (73) et TECOS (74), soit un total de 54 664 patients.

Le NNT ou « number needed to treat » indique le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet bénéfique. L'obtention de résultats non significatifs ne permet pas ce calcul.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au placebo pour :

- La mortalité globale,
- La mortalité cardio-vasculaire,
- Les infarctus du myocarde
- Les accidents vasculaires cérébraux.

### Tolérance

Le NNH ou « number needed to harm » indique le nombre de patients à traiter pour voir apparaître un évènement indésirable lié au traitement.

Les NNH (79) ont été calculés à partir du sous-groupe comprenant les 3 essais contrôlés randomisés SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS incluant 36 395 patients.

- Insuffisance cardiaque : NNH à 245. On a une estimation de 1 cas supplémentaire d'insuffisance cardiaque sévère pour 245 patients traités par rapport au groupe placebo.
- Pancréatite aigüe : NNH à 800. On a une estimation de l'ordre de 1 cas supplémentaire de pancréatite aigüe pour 800 patients traités par rapport au groupe placebo.
- Hypoglycémies sévères : pas de différence significative par rapport au placebo.

### Coût

Coût global des prescriptions en ville pour l'Assurance Maladie en France en 2017 (71) :

Médicaments		Coût total par médicament en 2017	Coût Total	
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	17 318 673 €	128 146 747 €	301 147 608 €
	Sitagliptine (Januvia/Xelevia)	106 410 148 €		
	Vildagliptine (Galvus)	4 417 925 €		
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	11 352 270 €	173 000 861 €	
	Sitagliptine/Metformine (Janumet/Velmetia)	119 496 473 €		
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	42 152 118 €		

Coût par patient pour un mois de traitement (66) :

Médicaments		Posologies		Nb cp/boîte	Prix/boîte	Prix/cp	Coût d'un mois de traitement
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	5 mg	1 cp/j	30 cp	32,74 €	1,09 €	32,74 €
	Sitagliptine (Januvia)	100 mg	1 cp/j	28 cp	33,45 €	1,19 €	35,84 €
	Sitagliptine (Xelevia)	100mg	1 cp/j	28 cp	30,81 €	1,10 €	33,01 €
	Vildagliptine (Galvus)	50 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	2,5 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	35,57 €	0,59 €	35,57 €
	Sitagliptine/Metformine (Janumet)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	56 cp	33,45 €	0,60 €	35,84 €
	Sitagliptine/Metformine (Velmetia)	50mg/1000mg	2cp/j	56 cp	30,81 €	0,55 €	33,01 €
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €

## 5. Guide destiné aux patients

Guide Patients	Les Inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl-Peptidase 4) dans le diabète de type 2
<b>Définition</b>	
<p>Le diabète de type 2 est défini par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme (38) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Une glycémie (teneur en glucose dans le sang) supérieure à 1,26 g/l après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises,</li><li>• Ou la présence de symptômes de diabète (le fait d'avoir plus souvent envie de boire et d'uriner, une perte de poids...) associée à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l,</li><li>• Ou une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l, 2 heures après la prise par voie orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation mondiale de la santé).</li></ul> <p>Le diabète de type 2 favorise au fil du temps des atteintes au niveau des yeux, des reins, des terminaisons nerveuses. Il favorise également la survenue des accidents vasculaires cérébraux et des maladies cardiaques (infarctus...). L'objectif du traitement du patient atteint d'un diabète de type 2 est de réduire les risques de ces différentes complications, ainsi que la mortalité, en contrôlant au mieux les glycémies du patient, tout en évitant les hypoglycémies.</p> <p>Le premier traitement est constitué par l'association d'un régime alimentaire adapté et d'une activité physique régulière. Un ou plusieurs médicaments sont ajoutés si les glycémies restent trop élevées. Le médicament recommandé en première intention se prend sous forme de comprimés et s'appelle la metformine. Il n'est pas toujours bien toléré par les patients. Il est parfois nécessaire de rajouter d'autres médicaments pour équilibrer le diabète. Dans ce cas, il existe plusieurs options thérapeutiques.</p> <p>On a par exemple les inhibiteurs de la DPP4 (Dipeptidyl-peptidase 4) et les sulfamides qui se prennent également par voie orale. Il existe 3 molécules commercialisées en France pour les inhibiteurs de la DPP4 : la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine.</p>	
<b>Etat des connaissances</b>	

Principales stratégies médicamenteuses des inhibiteurs de la DPP4 dans le diabète de type 2 (38,66) :

- Monothérapie : non recommandé. SMR (service médical rendu) du 16/09/2015 jugé insuffisant.
- Bithérapie :
  - En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides, les inhibiteurs de la DPP4 associés à la metformine constituent un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 : important.
  - En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de la DPP4 associés aux sulfamides constituent un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 : faible.
- Trithérapie :
  - En association avec metformine/sulfamides, un des schémas thérapeutiques recommandés. SMR du 16/09/2015 jugé important.
  - En association avec insuline/metformine : non recommandé par la HAS, mais SMR du 16/09/2015 jugé important.

## Prévalence

Le nombre de diabétiques à travers le monde chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014, soit 422 millions d'individus (35).

Par comparaison à la population non diabétique, la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques pour les décès liés à une maladie cardiaque (infarctus...), un accident vasculaire cérébral, une insuffisance rénale ou une insuffisance de fonctionnement du foie (37). Le diabète constitue aussi une cause majeure de cécité, et d'amputation des membres inférieurs (35).

## Efficacité

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport à la prise d'un placebo pour :

- La mortalité globale,
- La mortalité cardio-vasculaire,
- Les infarctus du myocarde
- Les accidents vasculaires cérébraux.

## Tolérance

- Insuffisance cardiaque : On a une estimation de 1 cas supplémentaire d'insuffisance cardiaque sévère pour 245 patients traités par rapport au groupe placebo.
- Pancréatite aiguë : On a une estimation de l'ordre de 1 cas supplémentaire de pancréatite aiguë pour 800 patients traités par rapport au groupe placebo.
- Hypoglycémies sévères : pas de différence significative par rapport au placebo.



## Coût

Coût global des prescriptions en ville pour l'Assurance Maladie en France en 2017 (71) :

Médicaments		Coût total par médicament en 2017	Coût Total	
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	17 318 673 €	128 146 747 €	301 147 608 €
	Sitagliptine (Januvia/Xelevia)	106 410 148 €		
	Vildagliptine (Galvus)	4 417 925 €		
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	11 352 270 €	173 000 861 €	
	Sitagliptine/Metformine (Janumet/Velmetia)	119 496 473 €		
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	42 152 118 €		

Coût par patient pour un mois de traitement (66) :

Médicaments	Posologies	Nb cp/boîte	Prix/boîte	Prix/cp	Coût d'un mois de traitement		
Monothérapie	Saxagliptine (Onglyza)	5 mg	1 cp/j	30 cp	32,74 €	1,09 €	32,74 €
	Sitagliptine (Januvia)	100 mg	1 cp/j	28 cp	33,45 €	1,19 €	35,84 €
	Sitagliptine (Xelevia)	100mg	1 cp/j	28 cp	30,81 €	1,10 €	33,01 €
	Vildagliptine (Galvus)	50 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €
Bithérapie	Saxagliptine/Metformine (Komboglyze)	2,5 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	35,57 €	0,59 €	35,57 €
	Sitagliptine/Metformine (Janumet)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	56 cp	33,45 €	0,60 €	35,84 €
	Sitagliptine/Metformine (Velmetia)	50mg/1000mg	2cp/j	56 cp	30,81 €	0,55 €	33,01 €
	Vildagliptine/Metformine (Eucreas)	50 mg/1000 mg	2 cp/j	60 cp	32,74 €	0,54 €	32,74 €

#### IV. Discussion

Cette étude apporte un outil concret d'aide à la réflexion pour les médecins et les patients, grâce à l'élaboration de guides sur la place des inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2. La recherche systématique de la littérature a permis d'avoir une vision globale des différentes études réalisées sur ce thème, et de retenir une méta-analyse récente qui répond à l'ensemble des critères de jugement.

Cette méta-analyse (Rehman 2017) n'a pas obtenu de différence statistiquement significative entre les inhibiteurs de la DPP4 et le placebo sur la mortalité, la mortalité cardio-vasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde. Elle a aussi montré que le traitement constituait un facteur de risque de pancréatite aiguë et d'insuffisance cardiaque sévère (nécessitant une hospitalisation). On a une estimation de l'ordre de 1 cas supplémentaire de pancréatite aiguë pour 800 patients traités par rapport au groupe placebo, et de 1 cas supplémentaire d'insuffisance cardiaque sévère pour 245 patients traités par rapport au groupe placebo.

Les différentes méta-analyses retrouvées ont présenté des résultats comparables pour l'ensemble des critères de jugement. La seule différence portait sur le critère insuffisance cardiaque. Suivant les méta-analyses, ce critère comprenait uniquement les cas d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ou les cas d'insuffisance cardiaque en général. Certaines méta-analyses trouvaient un résultat non significatif, et celles ayant un résultat significatif avaient une borne inférieure de l'intervalle de confiance à la limite du significatif (1,01, voire 1,003).

Même les méta-analyses portant uniquement sur les 3 grands essais contrôlés randomisés SAVOR-TIMI 53 (72), EXAMINE (73), et TECOS (74) (ou résultats groupés de méta-analyses sur ces 3 essais) analysant l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, n'ont pas

obtenu un résultat identique. Rehman 2017 (75) et Xu 2017 (77) ont obtenu RR : 1.14 (95% CI, 1.01 ; 1.27), tandis que Kundu 2016 (80) a obtenu RR : 1.14 (95% CI, 0.97 ; 1.34), alors que ces méta-analyses se sont basées sur les mêmes chiffres, étude par étude, sur le nombre d'insuffisance cardiaque sévère. A partir de ces mêmes données, nous avons recalculé sans arrondi intermédiaire le risque relatif, et l'intervalle de confiance pour obtenir RR : 1.1359 (95% CI, 1.0144 ; 1.2718), détails en annexe 4. Le résultat différent dans Kundu 2016 pourrait s'expliquer par l'utilisation d'arrondis intermédiaires dans les différentes étapes du calcul, ou par une autre méthode de calcul de l'intervalle de confiance, aboutissant à un résultat non significatif.

Abbas 2015 (76) a obtenu RR : 1.118 (95% CI, 0.997 ; 1.254). Pour SAVOR-TIMI 53 et TECOS, Abbas 2015 s'est appuyé sur les mêmes données que les 3 méta-analyses précédentes. En revanche, pour EXAMINE, Abbas 2015 a comptabilisé 85 cas d'insuffisance cardiaque sévère sur 2701 patients du groupe inhibiteur de la DPP4 et 79 sur 2679 du groupe placebo, contre 106/2701 pour le groupe inhibiteur de la DPP4 et 89/2679 pour le groupe placebo pour les 3 autres méta-analyses. Après recalcul à partir des données d'Abbas 2015, nous avons retrouvé le même risque relatif, et le même intervalle de confiance. A noter que dans une autre méta-analyse parue dans le BMJ en 2016 (81) portant sur l'insuffisance cardiaque, les mêmes données que celles d'Abbas 2015 ont été retenues pour l'étude EXAMINE, mais les résultats sur la partie insuffisance cardiaque sévère incluaient d'autres études. Quels que soient les chiffres choisis, le résultat reste non significatif pour l'étude EXAMINE elle-même, cependant cela fait varier la significativité pour l'analyse groupée des 3 essais contrôlés randomisés.

En réalité, l'article original de l'étude d'EXAMINE publié en 2013 dans The New England Journal of Medicine (73) ne comprenait pas l'insuffisance cardiaque dans ses critères de

jugement, et ne fournissait donc pas de résultats pour ce critère. En 2015, une analyse post-hoc de l'étude EXAMINE (82) a été réalisée, portant sur l'insuffisance cardiaque et a été publiée dans The Lancet. Cette analyse a donné lieu à une extension du critère composite concernant les événements cardio-vasculaires majeurs (incluant initialement la mortalité cardio-vasculaire, les IDM et les AVC), aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque et aux revascularisations pour angor instable.

	Alogliptine (n=2701)	Placebo (n=2679)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (s'il s'agit du 1 <sup>er</sup> événement CV majeur du patient lors de l'étude, car critère composite)	85	79
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (total lors de l'étude)	106	89

Figure 32 : Résultats pour le critère « Hospitalisation pour IC » de l'étude EXAMINE

La première ligne du tableau correspond au nombre d'admissions pour insuffisance cardiaque s'il s'agit du 1<sup>er</sup> évènement cardio-vasculaire majeur, car cela constituait une des composantes du critère composite. Ainsi un patient qui faisait d'abord un AVC, puis qui était hospitalisé secondairement pour insuffisance cardiaque, était seulement comptabilisé dans la partie AVC. La deuxième ligne comptabilise le nombre total d'admissions pour insuffisance cardiaque. Dans notre cas, il est plus adapté de se baser sur les données de la deuxième ligne, données choisies par la méta-analyse sélectionnée Rehman 2017.

#### Limites des articles

Les méta-analyses retrouvées restent toutes perfectibles sur le plan méthodologique. Nous n'avons pas pu retrouver de méta-analyses d'excellente qualité, type Cochrane.

Par rapport au PICO initial, il n'est en réalité pas possible d'analyser les inhibiteurs de la DPP4 seuls sur des critères de morbi-mortalité ; la plupart des études ont inclus des patients qui sont sous d'autres traitements antidiabétiques en association au traitement étudié.

En dehors des trois grands essais contrôlés randomisés, l'essentiel des études incluses dans les méta-analyses ont comme critère principal de jugement l'HbA1c, et non des critères de morbi-mortalité.

Pour évaluer des critères de morbi-mortalité, il est plus pertinent de se baser sur des essais de grande puissance, et de longue durée. En dehors de SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, et TECOS, les méta-analyses ont inclus essentiellement des essais de courte durée, et même les trois grands essais contrôlés randomisés n'ont pas dépassé les 3 ans de suivi. De plus, ces 3 essais contrôlés randomisés ont été financés par des laboratoires pharmaceutiques.

Par ailleurs, les méta-analyses étudient les inhibiteurs de la DPP4 en général, mais certaines méta-analyses ayant fait une analyse en sous-groupe par molécule, notamment pour l'insuffisance cardiaque, comme Kongwatcharapong 2016 (83), suggèrent un signal d'alarme uniquement pour la saxagliptine. D'ailleurs, parmi les trois grands essais étudiés, seul SAVOR-TIMI 53, étudiant la saxagliptine, retrouve un résultat significatif.

### Forces et limites de l'étude

#### Forces de l'étude

Nous avons suivi une méthode rigoureuse, à savoir la méthode de revue systématique de la littérature préconisée par « la Cochrane Handbook ». L'ensemble du groupe de chercheurs de l'étude avait au préalable suivi une formation à la lecture critique d'articles. Les équations de recherche ont été travaillées avec les bibliothécaires de la BIUM (Bibliothèque interuniversitaire de médecine). Le travail de recherche dans la littérature, ainsi que l'analyse

critique des études d'intérêt ont été réalisés en binôme. Les décisions importantes ont été prises en groupe avec l'ensemble des investigateurs, et les responsables du projet.

Il n'a pas été formulé de conclusion à la fin des guides, dans un souci d'objectivité, pour ne pas influencer le lecteur sur le bienfondé de l'intervention médicale. Un travail supplémentaire sera effectué, afin d'homogénéiser l'ensemble des guides des différents items, et pour s'assurer de la bonne compréhension des guides destinés aux patients.

### Limites de l'étude

Nous avons fait le choix de ne pas inclure l'HbA1c dans nos critères de jugement. L'objectif du traitement du diabète de type 2 est en effet de diminuer la morbi-mortalité. Or, quelle que soit la stratégie médicamenteuse utilisée, il n'a pas été clairement établi de balance bénéfique/risque favorable en termes de morbi-mortalité, en réduisant l'HbA1c en elle-même.

Il existe de nombreuses méta-analyses qui étudient la morbi-mortalité des inhibiteurs de la DPP4 dans le diabète de type 2. Nous avons privilégié la sélection d'une seule méta-analyse pour une question de cohérence, car elle permettait de répondre à l'ensemble de nos critères de jugement, tout en étant récente, de bonne qualité, et obtenant des résultats comparables aux autres méta-analyses. Nous aurions pu également prendre le parti d'en présenter plusieurs, notamment certaines méta-analyses de bonne qualité qui ont privilégié l'étude d'un seul critère de jugement.

Notre travail montre que les différentes méta-analyses retrouvées concluent à des résultats comparables, malgré une méthodologie perfectible, et des différences notables entre ces

méta-analyses, notamment au niveau des études incluses. Nous-mêmes n'avons pas retrouvé d'études qui n'auraient pas été incluses dans ces méta-analyses avec notre équation de recherche.

Au niveau du coût pour l'assurance maladie (71), les inhibiteurs de la DPP4 représentaient environ 300 millions d'euros pour l'année 2017, contre 330 millions d'euros en 2016.

Un nouvel essai contrôlé sur la linagliptine versus placebo, randomisé, en double aveugle, multicentrique, dans plusieurs pays, et de longue durée, a fait l'objet d'une publication en mars 2018 sur la méthodologie de l'étude et la population étudiée. CARMELINA (84) a inclus des patients diabétiques de type 2 avec antécédent de maladie cardio-vasculaire et/ou avec marqueurs de maladie rénale chronique. Cette étude a comme critère principal de jugement la mortalité cardio-vasculaire, les IDM et les AVC. Les critères secondaires concernent essentiellement des critères néphrologiques. 12 280 patients ont été inclus. Les résultats sont très attendus et sont prévus courant 2018.

## V. Conclusion

Ce travail de synthèse de revues de la littérature sur la place des inhibiteurs de la DPP4 dans le traitement du diabète de type 2 a mis en évidence une absence de bénéfice pour la mortalité toute cause, la mortalité cardio-vasculaire, les IDM, et les AVC, ainsi qu'un faible surrisque d'insuffisance cardiaque sévère et de pancréatite aiguë.

Les guides destinés aux médecins et aux patients sont des outils concrets et objectifs d'aide à la réflexion éclairée. La poursuite du projet de la « Top 5 List » française en médecine générale révélera si la classe thérapeutique des inhibiteurs de la DPP4 fera partie des 5 services médicaux dont les taux de prescription doivent être réduits en priorité parmi les 15 étudiés.



## Bibliographie

1. Chassin MR. Is Health Care Ready for Six Sigma Quality? *Milbank Q.* déc 1998;76(4):565-91.
2. Sondage « Les médecins face aux pratiques d'actes injustifiés » - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/Actualite/A-la-Une/Sondage-Les-medecins-face-aux-pratiques-d-actes-injustifies>
3. Sirovich BE, Woloshin S, Schwartz LM. Too Little? Too Much? Primary Care Physicians' Views on US Health Care. *Arch Intern Med.* 26 sept 2011;171(17):1582-5.
4. Final-Choosing-Wisely-Survey-Report.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/04/Final-Choosing-Wisely-Survey-Report.pdf>
5. Hurley R. Can doctors reduce harmful medical overuse worldwide? *BMJ.* 3 juill 2014;349:g4289.
6. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ.* 29 mai 2012;344:e3502.
7. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 1: the content, quality, and accessibility of care. *Ann Intern Med.* 18 févr 2003;138(4):273-87.
8. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 2: health outcomes and satisfaction with care. *Ann Intern Med.* 18 févr 2003;138(4):288-98.
9. Brody H. Medicine's Ethical Responsibility for Health Care Reform — The Top Five List [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp0911423>. 2010 [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp0911423?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp0911423?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
10. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2015 : Assurance maladie [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/l14-083-2/l14-083-25.html>
11. Good Stewardship Working Group. The « top 5 » lists in primary care: meeting the responsibility of professionalism. *Arch Intern Med.* 8 août 2011;171(15):1385-90.
12. Cheng AHY, Campbell S, Chartier LB, Goddard T, Magee K, McEwen J, et al. Choosing Wisely Canada®: Five tests, procedures and treatments to question in Emergency Medicine. *CJEM.* juill 2017;19(S2):S9-17.
13. «Smarter Medicine»: 5 interventions à éviter en médecine interne générale ambulatoire [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <https://bullmed.ch/fr/article/doi/bms.2014.02646/>
14. The Royal Australian College of General Practitioners: tests, treatments and procedures clinicians and consumers should question [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.choosingwisely.org.au/recommendations/racgp>

15. Scheda SIMG english.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.choosingwiselyitaly.org/PDF/ENGracc/Scheda%20SIMG%20english.pdf>
16. Recommendations [Internet]. Choosing Wisely UK. [cité 2 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.choosingwisely.co.uk/i-am-a-clinician/recommendations/>
17. Hazard A, Pino C, Pelletier-Fleury N, Hanslik T, Saint-Lary O, Blanchon T, et al. « Top five list » française en médecine générale. Protocole de l'étude. Exercer. 1 juin 2017;282-6.
18. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. BMJ. 5 août 1995;311(7001):376-80.
19. Souty C, Turbelin C, Blanchon T, Hanslik T, Le Strat Y, Boëlle P-Y. Improving disease incidence estimates in primary care surveillance systems. Popul Health Metr. 26 juill 2014;12:19.
20. grippenet.fr: Devenez acteur de la surveillance de la grippe [Internet]. [cité 25 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.grippenet.fr/>
21. Debin M, Turbelin C, Blanchon T, Bonmarin I, Falchi A, Hanslik T, et al. Evaluating the Feasibility and Participants' Representativeness of an Online Nationwide Surveillance System for Influenza in France. PLOS ONE. 11 sept 2013;8(9):e73675.
22. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
23. INESSS. Les normes de production des revues systématiques Guide méthodologique. Avril 2013. [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS\\_Normes\\_production\\_revues\\_systematiques.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf)
24. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
25. HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
26. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club. déc 1995;123(3):A12-13.
27. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
28. Home | Cochrane Library [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/>
29. ebm-tutoriel-biusante.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/ressources/pdf/ebm-tutoriel-biusante.pdf>
30. Elsevier. Biomedical research – Embase | Elsevier [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews [Internet]. Systematic Reviews. 2016. Disponible sur:

<http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>

32. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <https://rayyan.qcri.org/welcome>
33. PRISMA [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
34. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 16 juill 2010;4:84-91.
35. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
36. Laurence Mandereau-Bruno. Bulletin épidémiologique hebdomadaire-Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017\\_27-28\\_3.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_3.html)
37. HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf)
38. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
39. Raoux, François. Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. *MT Cardio*. mars 2006;2(2):174-82.
40. Henquin J, Gilon P. Le contrôle de la sécrétion d'insuline par le glucose: signaux déclenchants et amplificateurs. *médecine/sciences*. 1995;11(9):1235.
41. 1. Régulation de la glycémie [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.institut-numerique.org/1-regulation-de-la-glycemie-526fce188fcf4>
42. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences*. 1 août 2003;19(8-9):834-9.
43. Capeau J, Bastard J-P, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie. *MT Cardio*. 1 mars 2006;2(2):155-64.
44. Bastard J-P, Hainque B. Mécanismes d'action cellulaire de l'insuline et insulino-résistance périphérique. *Sang Thromb Vaiss*. 17 juill 1995;7(6):365-74.
45. Vergès B. Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab*. avril 2001;27(2):223-7.
46. Le Marchand-Brustel, Yannick. Résistance à l'insuline dans l'obésité. *médecine/sciences*. sept 1987;3(7):394-402.
47. Farnier M. Dyslipidémie de l'obésité abdominale : mécanismes et caractéristiques (partie I). *Arch Mal Coeur Vaiss*. décembre 2007;100(12):979-84.

48. Guillausseau, P.-J, Meas, T., Virally, M., Laloi-Michelin, M., Ambonville, C., Kevorkian, J.-P. Insulinosécrétion et diabète de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2008;2(S1):21-4.
49. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Médecine Interne*. 1 nov 2003;24(11):730-7.
50. Cerasi E, Ktorza A. Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules  $\beta$  du pancréas endocrine et diabète de type 2. *médecine/sciences*. 1 oct 2007;23(10):885-94.
51. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
52. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
53. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
54. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
55. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes | *NEJM* [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0808431?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0808431?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
56. Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre : Objectif glycémique – Cas général [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_objectif\\_cible\\_cas\\_general.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_objectif_cible_cas_general.pdf)
57. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
58. Schlienger J-L. Histoire des incrétones : Du chien brun au monstre de Gila. */data/revues/19572557/v10i3/S1957255716300712/* [Internet]. 21 juin 2016 [cité 23 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/1065104>
59. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol*. 12 sept 1902;28(5):325-53.
60. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J*. 1906;1(1):28-38.
61. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 1964;24:1076-82.
62. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 1965;25(10):1317-24.
63. Virally M, Kevorkian J-P, Guillausseau P-J. Incrétones, incréto mimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. *Sang Thromb Vaiss*. 1 nov 2008;20(9):453-61.

64. Racine Géraldine. Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4 [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/902/>
65. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Datareviews*00034266v74i5-6S0003426613000188 [Internet]. 12 juin 2013 [cité 23 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/856376>
66. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
67. PubChem Structure Search [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>
68. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C, Rossi F. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2014;13 Suppl 1:S57-68.
69. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* janv 2011;13(1):7-18.
70. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 1 mars 2009;26(3):249-62.
71. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2016.php>
72. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 3 oct 2013;369(14):1317-26.
73. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 3 oct 2013;369(14):1327-35.
74. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 16 juill 2015;373(3):232-42.
75. Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab.* févr 2017;43(1):48-58.
76. Abbas A. S., Dehbi H.-M., Ray K. K. Cardiovascular and non-cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibition: a meta-analysis of randomized controlled cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 23 déc 2015;18(3):295-9.
77. Xu S, Zhang X, Tang L, Zhang F, Tong N. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in diabetic patients with and without established cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med.* mars 2017;129(2):205-15.
78. Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, Elgendy AY, Saad M, Abuzaid A, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* avr 2017;17(2):143-55.

79. Number Needed to Treat (NNT) Calculator [Internet]. [cité 29 janv 2018]. Disponible sur: <http://clinicalcalc.com/Stats/NNT.aspx?example>
80. Kundu A., Sardar P., Ghosh S., Chatterjee S., Meyer T. Risk of heart failure and adverse cardiovascular outcomes with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1547.
81. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 17 févr 2016;352:i610.
82. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 23 mai 2015;385(9982):2067-76.
83. Kongwatharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Chaiyakunapruk N. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 15 mai 2016;211:88-95.
84. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, Cooper ME, Marx N, Pencina MJ, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 14 mars 2018;17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870815/>
85. B. Confidence Intervals for the Risk Ratio (Relative Risk) [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704\\_Confidence\\_Intervals/BS704\\_Confidence\\_Intervals8.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704_Confidence_Intervals/BS704_Confidence_Intervals8.html)

## Annexes

### I. Annexe 1 : les « Top 5 lists » en médecine générale dans les autres pays :

#### 1. La « Top 5 list » des Etats-Unis (11)

1. Ne pas prescrire systématiquement des antibiotiques pour une sinusite aiguë légère à modérée, sauf si les symptômes (qui doit inclure les sécrétions purulentes nasales et la douleur ou la sensibilité à la percussion maxillaire faciale ou dentaire) durent plus de sept jours ou si les symptômes s'aggravent après une amélioration clinique initiale.
2. Ne pas réaliser de frottis cervico-vaginal chez les patientes de moins de 21 ans ou chez les femmes ayant eu une hystérectomie pour une pathologie bénigne.
3. Ne pas prescrire un électrocardiogramme annuel ou n'importe quel autre examen cardiologique de dépistage chez les patients asymptomatiques à faible risque cardiovasculaire.
4. Ne pas réaliser d'imagerie pour la lombalgie commune évoluant depuis moins de six semaines et en l'absence de signes d'alerte.
5. Ne pas réaliser d'ostéodensitométrie chez les femmes de moins de 65 ans ou chez les hommes de moins de 70 ans, sans facteurs de risque.

#### 2. La « Top 5 list » du Canada (12)

1. Ne recourez pas à des examens d'imagerie pour des douleurs au bas du dos à moins d'être en présence de signaux d'alarme.
2. N'utilisez pas d'antibiotiques pour traiter une infection des voies respiratoires supérieures vraisemblablement d'origine virale, comme une maladie s'apparentant à la grippe, ou spontanément résolutive, comme une infection des sinus qui dure depuis moins de sept jours.
3. Ne prescrivez pas de radiographie pulmonaire et d'électrocardiogramme de dépistage aux patients asymptomatiques ou à faible risque.
4. Ne soumettez pas les femmes de moins de 21 ans ou de plus de 69 ans aux examens de dépistage par frottis cervico-vaginal.
5. Ne demandez pas d'analyses sanguines de dépistage chaque année, sauf si le profil de risque du patient l'exige.

#### 3. La « Top 5 list » de la Suisse (13)

1. Un bilan radiologique chez un patient avec des douleurs lombaires non spécifiques depuis moins de 6 semaines.
2. Le dosage du Prostate Specific Antigen (PSA) pour dépister le cancer de la prostate sans en discuter les risques et bénéfices avec le patient.

3. La prescription d'antibiotiques en cas d'infections des voies aériennes supérieures sans signes de gravité.
4. Une radiographie du thorax dans le bilan préopératoire en l'absence de suspicion clinique de pathologie thoracique.
5. La poursuite à long terme d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton pour les symptômes gastro-intestinaux sans utiliser la plus faible dose efficace.

#### 4. La « Top 5 list » de l'Australie (14)

1. Ne pas utiliser d'inhibiteurs de la pompe à protons à long terme chez les patients atteints de maladies non compliquées sans tentatives régulières à réduire la dose ou l'arrêter.
2. Ne pas commencer de traitement pour l'hypertension ou l'hyperlipidémie sans évaluer d'abord le risque absolu d'événement cardiovasculaire.
3. Ne pas préconiser l'auto-surveillance systématique de la glycémie pour les personnes atteintes de diabète de type 2 sous antidiabétiques oraux uniquement.
4. Ne pas dépister les patients asymptomatiques, à faible risque (<10% en valeur absolue de risque cardiovasculaire à 5 ans) en utilisant un ECG, une épreuve d'effort, un score calcique coronaire, ou une échographie des artères carotides.
5. Éviter de prescrire des benzodiazépines pour les patients avec une histoire de mésusage de substance (y compris l'alcool) ou d'usage multiple de drogues psychoactives.

#### 5. La « Top 5 list » de l'Italie (15)

1. Ne pas recommander systématiquement d'imagerie du rachis pour les patients avec une lombalgie en l'absence de signes d'alarmes.
2. Ne pas prescrire systématiquement d'antibiotiques pour les infections aiguës des voies aériennes supérieures. Évaluer leur opportunité pour les patients à risque d'infections des voies respiratoires inférieures ou dans le cas d'aggravation clinique après quelques jours.
3. Ne pas prescrire systématiquement des inhibiteurs de la pompe à proton chez les patients sans risque d'ulcère gastrique. Pour le traitement médicamenteux des patients ayant un reflux gastro-oesophagien, il devrait être réalisé une titration de la plus petite dose efficace nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique, en éduquant les patients à des périodes de suspension de traitement.
4. Ne pas prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens sans vérifier initialement et réévaluer périodiquement la réelle indication clinique ainsi que le risque d'effet indésirable à un moment donné et pour un tel patient.
5. Ne pas prescrire systématiquement de benzodiazépines ou hypnotiques non benzodiazépines chez les patients âgés en première intention dans le traitement des insomnies. Recommander de les utiliser de manière intermittente et réévaluer régulièrement aussi bien leur indication clinique que les effets indésirables.

#### 6. La « Top 5 list » du Royaume-Uni (16)

1. Lorsque les patients sont particulièrement fragiles ou en fin de vie, à moins d'une préférence claire exprimée par le patient ou la personne de confiance, discutez avec le patient



et sa famille les options pour diminuer le nombre de médicaments à ceux uniquement pour lutter contre les symptômes.

2. Soyez attentifs aux patients à risque de démence, avec une évaluation individuelle poussée mais le dépistage systématique via des outils structurés n'est pas recommandé par le UK National Screening Council à cause des risques de faux positifs et l'absence de bénéfices.

3. Lorsqu'on envisage un traitement de prévention primaire pouvant modifier certains risques (cardiovasculaire, de densité osseuse ou de dyslipidémie par exemple), informez le patient qu'il existe une option de traiter ou non avant de prescrire. Des outils d'aide à la décision existent pour médecins et patients afin de vous aider dans ce sens.

4. Le traitement de l'hypertension artérielle de grade 1 chez des patients sans autres facteurs de risque cardio-vasculaires n'apporte qu'un faible bénéfice au patient. Considérez l'ensemble des facteurs de risque avant d'initier un traitement antihypertenseur.

5. L'échographie est limitée pour le diagnostic du syndrome des ovaires polykystiques. Les ovaires polykystiques ne doivent pas forcément être présents pour le diagnostic et leur découverte ne constitue pas à eux seuls le diagnostic. Les symptômes et le profil hormonal (Testostérone/SHBG/LH/FSH/Prolactine/TSH) suffisent à établir le diagnostic.

6. Une fois qu'un patient a été traité par statine et a atteint le niveau cible, il n'est pas nécessaire de continuer à doser une Exploration des anomalies lipidiques. Le seul bilan à demander est ASAT/ALAT à 3 mois et 1 an. Si elle est normale à 1 an elle ne doit pas être surveillée au-delà.

## II. Annexe 2 : équations de recherche

### 1. Equation Pubmed

1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	diabetes mellitus type 2[Text Word] OR type 2 diabetes mellitus[Text Word] OR type 2 diabetes[Text Word] OR type2 diabetes[Text Word] OR type II diabetes[Text Word] OR typeII diabetes[Text Word] OR diabetes type 2[Text Word] OR diabetes type II[Text Word] OR TDM2[Text Word] OR TD2[Text Word] OR non-insulin dependent diabetes[Text Word] OR non insulin dependent diabetes[Text Word] OR noninsulin dependent diabetes[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant[Text Word] OR Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent[Text Word] OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Stable[Text Word] OR Stable Diabetes Mellitus[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Type II[Text Word] OR NIDDM[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset[Text Word] OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus[Text Word] OR Maturity Onset Diabetes Mellitus[Text Word] OR MODY[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Slow Onset[Text Word] OR Slow-Onset Diabetes Mellitus[Text Word] OR Type 2 Diabetes Mellitus[Text Word] OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word] OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus[Text Word] OR Maturity-Onset Diabetes[Text Word] OR Diabetes, Maturity-Onset[Text Word] OR Maturity Onset Diabetes[Text Word] OR Diabetes, Type 2[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset[Text Word] OR Adult-Onset Diabetes Mellitus[Text Word] OR Diabetes Mellitus, Adult Onset[Text Word]
3	1 OR 2
4	Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors[MeSH Terms]

5	alogliptin[Text Word] OR SYR 322[Text Word] OR anagliptin[Text Word] OR carmegliptin[Text Word] OR denagliptin[Text Word] OR dutogliptin[Text Word] OR PHX1149[Text Word] OR evogliptin[Text Word] OR DA 1229[Text Word] OR gemigliptin[Text Word] OR LC15 0444[Text Word] OR gosogliptin[Text Word] OR PF 00734200[Text Word] OR PF 734200[Text Word] OR linagliptin[Text Word] OR BI 1356[Text Word] OR BI1356[Text Word] OR tradjenta[Text Word] OR trajenta[Text Word] OR melogliptin[Text Word] OR omarigliptin[Text Word] OR MK 3102[Text Word] OR sitagliptin[Text Word] OR MK 0431[Text Word] OR januvia[Text Word] OR saxagliptin[Text Word] OR BMS 477118[Text Word] OR onglyza[Text Word] OR teneligliptin[Text Word] OR trelagliptin[Text Word] OR SYR 472[Text Word] OR vildagliptin[Text Word] OR NVP-LAF237[Text Word] OR galvus[Text Word] OR retagliptin[Text word] OR gliptin*[Text Word] OR DPP4i[Text Word] OR DPPIV inhibitors[Text Word] OR DPP IV inhibitors[Text Word] OR DPP4 inhibitors[Text Word] OR DPP 4 inhibitors[Text Word] OR Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors[Text Word] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitors[Text Word] OR Dipeptidyl peptidase IV inhibitors[Text Word] OR Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors[Text Word] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitors[Text Word] OR Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors[Text Word] OR Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor[Text Word] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor[Text Word] OR Dipeptidyl peptidase IV inhibitor[Text Word] OR Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor[Text Word] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor[Text Word] OR Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor[Text Word]
6	4 OR 5
7	3 AND 6
8	mortality[MeSH Terms]
9	mortalit*[Text Word] OR death[Text Word] OR cardiovascular mortality[Text Word] OR cardiovascular mortalities[Text Word]
10	morbidity[MeSH Terms]
11	morbidity*[Text Word]
12	diabetic angiopathies[MeSH:NoExp]
13	diabetic angiopathy[Text Word] OR diabetic angiopathies[Text Word] OR diabetic vascular diseases[Text Word] OR macro-angiopathy[Text Word] OR macro-angiopathies[Text Word] OR macrovascular events[Text Word] OR macrovascular complications[Text Word] OR macrovascular disease[Text Word]
14	diabetes complications[Mesh:NoExp]
15	diabetes complications[Text Word]
16	arteriosclerosis[MeSH Terms] OR arteriolosclerosis[MeSH Terms] OR Atherosclerosis[MeSH Terms] OR Plaque, Atherosclerotic[MeSH Terms]
17	arterioscleros*[Text Word] OR arterioloscleros*[Text Word] OR Atheroscleros*[Text Word] OR Plaque, Atherosclerotic[Text Word]
18	Intermittent Claudication[MeSH Terms] OR Peripheral Arterial Disease[MeSH Terms]
19	Intermittent Claudication[Text Word] OR Peripheral Arterial Disease[Text Word]
20	carotid stenosis[MeSH Terms]
21	carotid stenosis[Text Word]

22	stroke[MeSH Terms] OR ischemic attack, transient[MeSH Terms] OR brain ischemia[MeSH Terms] OR cerebral infarction[MeSH Terms]
23	stroke*[Text Word] OR ischemic attack, transient[Text Word] OR brain ischemia[Text Word] OR cerebral infarction[Text Word]
24	diabetic cardiomyopathies[MeSH Terms]
25	diabetic cardiomyopathies[Text Word] OR Cardiomyopathy, Diabetic[Text Word] OR Diabetic Cardiomyopathy[Text Word]
26	cardiovascular diseases[MeSH Terms]
27	cardiovascular diseases[Text Word] OR cardiovascular disease[Text Word]
28	myocardial infarction[MeSH Terms] OR angina pectoris[MeSH Terms] OR angina, stable[MeSH Terms] OR angina, unstable[MeSH Terms] OR Coronary Artery Disease[MeSH Terms]
29	myocardial infarction[Text Word] OR angina pectoris[Text Word] OR angina, stable[Text Word] OR angina, unstable[Text Word] OR Coronary Artery Disease[Text Word]
30	heart diseases[MeSH Terms] OR heart failure[MeSH Terms]
31	heart diseases[Text Word] OR heart failure[Text Word]
32	pancreatitis[MeSH Terms]
33	pancreatitis[Text Word]
34	8 OR 9
35	10 OR 11
36	12 OR 13
37	14 OR 15
38	16 OR 17
39	18 OR 19
40	20 OR 21
41	22 OR 23
42	24 OR 25
43	26 OR 27
44	28 OR 29
45	30 OR 31
46	32 OR 33
47	34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46
48	7 AND 47
49	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]
50	animals [mh] NOT humans [mh]
51	48 AND 49 NOT 50

## 2. Equation Embase

1	'diabetes mellitus'/de
---	------------------------

2	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp
3	'diabetes mellitus type 2' OR 'type 2 diabetes' OR 'type2 diabetes' OR 'type ii diabetes' OR 'typeii diabetes' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'tdm2' OR 'td2' OR 'non-insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'diabetes mellitus, noninsulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, ketosis-resistant' OR 'diabetes mellitus, ketosis resistant' OR 'ketosis-resistant diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, stable' OR 'stable diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'niddm' OR 'diabetes mellitus, noninsulin dependent' OR 'diabetes mellitus, maturity-onset' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'maturity-onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'mody' OR 'diabetes mellitus, slow-onset' OR 'diabetes mellitus, slow onset' OR 'slow-onset diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'noninsulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'maturity-onset diabetes' OR 'diabetes, maturity-onset' OR 'maturity onset diabetes' OR 'diabetes, type 2' OR 'diabetes mellitus, adult-onset' OR 'adult-onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, adult onset'
4	1 OR 2 OR 3
5	'dipeptidyl peptidase iv inhibitor'/exp
6	alogliptin OR 'syr 322' OR anagliptin OR carmegliptin OR denagliptin OR dutogliptin OR 'phx1149' OR evogliptin OR 'da 1229' OR gemigliptin OR 'lc15 0444' OR gosogliptin OR 'pf 00734200' OR 'pf 734200' OR linagliptin OR 'bi 1356' OR 'bi1356' OR tradjenta OR trajenta OR melogliptin OR omarigliptin OR 'mk 3102' OR sitagliptin OR 'mk 0431' OR januvia OR saxagliptin OR 'bms 477118' OR onglyza OR teneligliptin OR trelagliptin OR 'syr 472' OR vildagliptin OR galvus OR retagliptin OR gliptin* OR 'dpp4i' OR 'dppiv inhibitors' OR 'dpp iv inhibitors' OR 'dpp4 inhibitors' OR 'dpp 4 inhibitors' OR 'dipeptidyl-peptidase iv inhibitors' OR 'dipeptidylpeptidase iv inhibitors' OR 'dipeptidyl peptidase iv inhibitors' OR 'dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors' OR 'dipeptidylpeptidase 4 inhibitors' OR 'dipeptidyl peptidase 4 inhibitors' OR 'dipeptidyl-peptidase iv inhibitor' OR 'dipeptidylpeptidase iv inhibitor' OR 'dipeptidyl peptidase iv inhibitor' OR 'dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor' OR 'dipeptidylpeptidase 4 inhibitor' OR 'dipeptidyl peptidase 4 inhibitor'
7	5 OR 6
8	4 AND 7
9	'mortality'/exp
10	mortalit* OR death OR 'cardiovascular mortality' OR 'cardiovascular mortalities'
11	'morbidity'/exp
12	morbidity*
13	'diabetic angiopathy'/exp
14	'macro-angiopathy' OR 'macro-angiopathies' OR 'macrovascular events' OR 'macrovascular complications' OR 'macrovascular disease' OR 'diabetic angiopathy' OR 'diabetic angiopathies' OR 'diabetic vascular diseases' OR 'diabetes complications'

15	'arteriosclerosis'/exp OR 'arteriolosclerosis'/exp OR 'atherosclerosis'/exp OR 'atherosclerotic plaque'/exp
16	arterioscleros* OR arterioloscleros* OR atheroscleros*
17	'intermittent claudication'/exp OR 'peripheral occlusive artery disease'/exp
18	'intermittent claudication' OR 'arterial disease, peripheral'
19	'carotid artery obstruction'/exp
20	'carotid stenosis'
21	'cerebrovascular accident'/exp OR 'transient ischemic attack'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/exp
22	stroke* OR 'ischemic attack, transient' OR 'brain ischemia' OR 'cerebral infarction'
23	'diabetic cardiomyopathy'/exp
24	'diabetic cardiomyopathies' OR 'cardiomyopathy, diabetic' OR 'diabetic cardiomyopathy'
25	'cardiovascular disease'/exp
26	'cardiovascular diseases' OR 'cardiovascular disease'
27	'heart infarction'/exp OR 'angina pectoris'/exp OR 'stable angina pectoris'/exp OR 'unstable angina pectoris'/exp OR 'coronary artery disease'/exp
28	'myocardial infarction' OR 'angina pectoris' OR 'angina, stable' OR 'angina, unstable' OR 'coronary artery disease'
29	'heart disease'/exp OR 'heart failure'/exp
30	'heart diseases' OR 'heart failure'
31	'pancreatitis'/exp
32	pancreatitis
33	9 OR 10
34	11 OR 12
35	13 OR 14
36	15 OR 16
37	17 OR 18
38	19 OR 20
39	21 OR 22
40	23 OR 24
41	25 OR 26
42	27 OR 28
43	29 OR 30
44	31 OR 32
45	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44
46	8 AND 45
47	[cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim
48	[embase]/lim
49	[medline]/lim
50	46 AND 47 AND 48 NOT 49

### III. Annexe 3 : grille de lecture R-AMSTAR

**Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials, M.B. Rehman, Diabetes and Metabolism, 2016**

#### 1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

Critères	Commentaires
<b>A : Publication et/ou inscription du protocole d'étude à l'avance</b>	Non précisé
<b>B : Description des critères d'inclusion</b>	Oui c'est le cas
<b>C : Question de recherche bien ciblée (critères PICO)</b>	Manque de données sur la population
<b>Conditions d'attribution du score 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1</b>  <b>Explication A. :</b>  <b>Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne. C. La question renferme les critères PICO, soit Population, Intervention (ou exposition), Comparateur (ou témoins) et Résultats (Outcomes)</b>	<b><u>Score : 2 points</u></b>

#### 2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes ?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

Critères	Commentaires
<b>A : 2 personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)</b>	Oui
<b>B : Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends</b>	Non précisé

<b>C : Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)</b>	Non précisé
<b>Conditions d'attribution du score 3critères→4, 2→3, 1→2, 0→1</b>	<b><u>Score : 2 points</u></b>

### 3. La recherche documentaire était-elle exhaustive ?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et/ou les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

<b>Critères</b>	<b>Commentaires</b>
<b>A : Au moins deux sources électroniques ont été interrogées</b>	Oui : Pubmed, Cochrane Library
<b>B : L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués</b>	Oui, jusqu'en mai 2015, excepté TECOS (juin 2015)
<b>C : Les mots clés et/ou les termes MESH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée</b>	Oui, mais peu de termes dans l'équation
<b>D : Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées</b>	Non
<b>E : Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues</b>	Non précisé
<b>Conditions d'attribution du score 4 ou 5 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1</b>  <b>Explication E : La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles</b>	<b><u>Score : 3 points</u></b>



#### 4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

Critères	Commentaires
<b>A : Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication</b>	Non précisé
<b>B : Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue etc ...</b>	Non précisé
<b>C : "Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits" ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport</b>	Non précisé
<b>D : Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais</b>	Pas de restriction de langage
<b>Conditions d'attribution du score 3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</b>	<b><u>Score : 2 points</u></b>

#### 5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?

Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.

Critères	Commentaires
<b>A : Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure ; une simple liste de références ne suffit pas</b>	Oui tableau
<b>B : Les études exclues doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément</b>	Non fourni
<b>C : Les raisons d'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire</b>	Oui, présent dans flow chart même si pas détaillé par étude
<b>D : Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article</b>	Non
<b>Conditions d'attribution du score 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1</b> <b>Explication : Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en</b>	<b><u>Score : 2 points</u></b>

considération sur la foi du titre et/ou du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte	
---	--

## 6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

Critères	Commentaires
<b>A : Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple</b>	Oui tableau
<b>B : Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées</b>	Non
<b>C : L'information fournie semble complète et exacte</b>	Non
<b>Conditions d'attribution du score 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1</b>	<b><u>Score</u> : 2 points</b>

## 7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée) ; pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.

Critères	Commentaires
<b>A : Les méthodes a priori sont indiquées</b>	Oui

<b>B : La qualité scientifique des études incluses semble valable</b>	Essais contrôlés randomisés
<b>C : Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération</b>	Oui, tableau biais par article en appendix
<b>D : La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve</b>	Oui, utilisation de la Cochrane's Collaboration tool
<b>Conditions d'attribution du score</b> 4 critères→4, 3→3, 2→2,1 ou 0→1	<b><u>Score : 4 points</u></b>

### **8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?**

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

<b>Critères</b>	<b>Commentaires</b>
<b>A : Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue</b>	Oui
<b>B : La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations</b>	Non pas clairement
<b>C : Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique</b>	Oui
<b>D : L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique</b>	Oui
<b>Conditions d'attribution du score</b> 4 critères→4, 3→3, 2→2,1 ou 0→1	<b><u>Score : 3 points</u></b>

### **9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?**

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou  $I^2$ , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et/ou vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable? ).

Critères	Commentaires
A : Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.	Oui
B : Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.	Oui
C : Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.	Oui
D : S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.	Oui, random-effects model
E : S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.	Oui, Test I <sup>2</sup>
Conditions d'attribution du score 4 ou 5 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1	<b><u>Score : 4 points</u></b>

#### 10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et/ou des tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple).

Critères	Commentaires
A : Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir	Pas de biais de publication
B : Outils graphiques (diagramme de dispersion des études par exemple)	Oui, Funnel plot
C : Tests statistiques (test de régression d' Egger par exemple)	Non
Conditions d'attribution du score 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1	<b><u>Score : 3 point</u></b>

#### 11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

Critères	Commentaires
<b>A : Présentation des sources de soutien</b>	Oui, pas de source de soutien déclarée
<b>B : Absence de conflits d'intérêts – On est ici dans la subjectivité ; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu.</b>	Pas de conflit d'intérêt
<b>C : Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les principales études incluses</b>	Non
<b>Conditions d'attribution du score 3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1</b>	<b><u>Score</u> : 3 points</b>

<b>Score de qualité maximal : 44</b>	<b>Score de qualité : 30</b>
--------------------------------------	------------------------------

©Kung *et al.* From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R---AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. The Open Dentistry Journal, 2010, 4: 84---91.

#### IV. Annexe 4 : calcul risque relatif et intervalle de confiance pour insuffisance cardiaque sévère pour les 3 essais SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS

Pour recalculer l'intervalle de confiance à 95% du Risk Ratio (RR), la méthode suivante a été utilisée (85) :

- Calcul de l'intervalle de confiance pour Ln(RR) en utilisant la formule :

$$RR = p_1/p_2$$

$$Ln(\widehat{RR}) \pm z \sqrt{\frac{(n_1-x_1)/x_1}{n_1} + \frac{(n_2-x_2)/x_2}{n_2}}$$

- Ce calcul s'appuie sur les définitions suivantes :

	With Outcome	Without Outcome	Total
Exposed Group (1)	x <sub>1</sub>	n <sub>1</sub> -x <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>
Non-exposed Group (2)	x <sub>2</sub>	n <sub>2</sub> -x <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>

- Une fois les bornes inférieures et supérieures déterminées pour Ln(RR), passage à l'exponentiel pour obtenir les bornes inférieures et supérieures du RR lui-même.

La valeur de z = 1,96 a été utilisée pour l'intervalle de confiance de 95%.

Les calculs ont été faits sans aucun arrondi intermédiaire.

	EXAMINE		SAVOR-TIMI 53		TECOS		Total	
	I-DPP4	Placebo	I-DPP4	Placebo	I-DPP4	Placebo	I-DPP4	Placebo
<b>Hospitalisations pour Insuffisance Cardiaque</b>	106	89	289	228	228	229	623	546
<b>Total</b>	2701	2679	8280	8212	7332	7339	18313	18230
<b>Risk Ratio</b>	<b>1,1813</b>		<b>1,2571</b>		<b>0,9966</b>		<b>1,1359</b>	
Ln(RR) Delta	0,2767		0,1709		0,1805		0,1131	
Ln(RR) Val Basse	-0,1101		0,0579		-0,1839		0,0143	
Ln(RR) Val Haute	0,4433		0,3997		0,1771		0,2404	
<b>IC Valeur Basse</b>	<b>0,8958</b>		<b>1,0596</b>		<b>0,8320</b>		<b>1,0144</b>	
<b>IC Valeur Haute</b>	<b>1,5578</b>		<b>1,4914</b>		<b>1,1937</b>		<b>1,2718</b>	