

Revue éditée par Elsevier Masson SAS
SAS au capital de 675376€
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux cedex
Tél.: 01 71 16 55 00

Président et directeur de la publication
Daniel Rodriguez

Éditeur

Christine Aimé-Sempé
c.sempe@elsevier.com

Secrétariat de la rédaction

Anne-Virginie Ternoir
Tél.: 01 71 16 54 11 - Fax: 01 71 16 51 91
a.ternoir@elsevier.com

Directeur de la production

Martine Tirouche
Tél.: 01 71 16 54 63
m.tirouche@elsevier.com

Directeur des ventes

Marie-Pierre Cancel
Tél.: 01 71 16 51 09 - Fax: 01 71 16 51 51
m.cancel@elsevier.com

Chef de produit marketing

Delphine Dusser
d.dusser@elsevier.com

Conception graphique

Pierre Finot

Abonnements:

Tél.: 01 71 16 55 55 - Fax: 01 71 16 55 88
E-mail: abt1@elsevier.com
Tarifs 2008 (6 numéros):
Institutions: 125€
Particuliers: 97€
Prix de vente au numéro: 34€

L'abonnement à la revue permet un accès gratuit à la version en ligne de la revue sur www.masson.fr/revues/mms

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de 4 semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent du premier numéro de l'année en cours. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai minimum de six mois. Les numéros et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse. La revue Médecine des maladies Métaboliques est éditée par Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiées au Capital de 675 376 euros. RCS Nanterre B 542 037 031. Actionnaire unique: Elsevier Holding France

© 2008. Elsevier Masson SAS

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous les procédés réservés pour tous les pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent numéro, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la Propriété Intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur.

S'adresser au Centre Français du Droit de Copie,
20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.
Tél.: (33) 01 44 07 47 70 - Fax: (33) 01 46 34 67 19

Publication périodique trimestrielle
Commission paritaire en cours
Dépôt légal à date de parution
Photocomposition réalisée par:
Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq
Imprimé par: Actis, Maubeuge

Diabète • Lipides • Obésité • Risques cardio-métaboliques • Nutrition

Directeur de la rédaction

Serge Halimi (Grenoble)

Rédacteurs en chef

André Grimaldi (Paris)
Fabrizio Andreelli (Paris)
Jacques Blacher (Paris)
Jean-Louis Schlienger (Strasbourg)
Bruno Vergès (Dijon)

Comité de rédaction

Nutrition

Serge Hercberg (Bobigny)
Rémi Rabasa-Lhoret (Montréal)
Vincent Rigalleau (Bordeaux)

Obésité

Antoine Avignon (Montpellier)
Sébastien Czernichow (Bobigny)
Jocelyne Raison (Ris-Orangis)

Diabète

Pierre-Yves Benhamou (Grenoble)
Guillaume Charpentier (Créteil)
Jean-François Gautier (Paris)
Bruno Guerci (Nancy)
Hélène Hanaire (Toulouse)
Alfred Penfornis (Besançon)

Lipides

Vincent Durlach (Reims)
Alexandre Fredenrich (Nice)
Philippe Moulin (Lyon)

Éducation thérapeutique

Jean-François d'Ivernois (Bobigny)
Helen Mosnier-Pudar (Paris)
Gérard Reach (Bobigny)
Pierre-Yves Traynard (Paris)

Épidémiologie – Économie de santé

Beverley Balkau (Villejuif)
Bruno Detournay (Bourg-la-Reine)
Anne Fagot-Campagna (Saint-Maurice)
Pierre Lecomte (Tours)
Dominique Simon (Paris)

Organisation des soins & vie professionnelle

Claude Attali (Épinay-sous-Sénart)
Gérard Chabrier (Strasbourg)
Line Kleinbreil (Paris)
Reginald Mira (Antibes)
Michel Varroud-Vial (Corbeil-Essonnes)

Comité scientifique

Jean-Jacques Altman (Paris)
Arnaud Basdevant (Paris)
Bernard Bauduceau (Saint-Mandé)
France Belisle (Paris)
Jean-Frédéric Blicklé (Strasbourg)
Jacques Bringer (Montpellier)
Bernard Charbonnel (Nantes)
Pierre Fontaine (Lille)
Henri Gin (Bordeaux)
Jean Girard (Paris)
Pierre-Jean Guillausseau (Paris)
Véronique Kerlan (Brest)
Xavier Lerverve (Grenoble)
Michel Marre (Paris)
Louis Monnier (Montpellier)
Michel Pinget (Strasbourg)
Denis Raccah (Marseille)
Éric Renard (Montpellier)
Gérard Slama (Paris)
Charles Thivolet (Lyon)
Philippe Vague (Marseille)
Paul Valensi (Bondy)
Bernard Vialettes (Marseille)

Correspondants pour la francophonie

Algérie	Mohammed Belhadj (Oran) et Rachid Malek (Sétif)
Belgique	André Scheen (Liège)
Cameroun	Eugène Sobngwi (Yaoundé)
Canada	Jean-Louis Chiasson (Montréal)
Liban	Sélim Janbar (Beyrouth)
Suisse	Alain Golay (Genève) et Juan Ruiz (Lausanne)
Syrie	Bassam Abdulmassih (Damas)
Mali	Assa T. Sidibé (Bamako)

Rédacteur Réviseur

Jean-Pierre Sauvanet (Paris)

Adresse pour toute correspondance éditoriale

Médecine des maladies Métaboliques
Elsevier Masson SAS
Anne-Virginie Ternoir
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux cedex
Online service: <http://france.elsevier.com>

Diabète • Lipides • Obésité • Risques cardio-métaboliques • Nutrition

Sommaire

Editorial

- S3** Nouveaux antidiabétiques, nouveaux espoirs et nouveaux paradigmes. Réflexion sur l'expertise diabétologique
S. Halimi

Données épidémiologiques et état de la prise en charge

- S5** Définition, dépistage et épidémiologie du diabète de type 2
D. Simon
- S10** État des lieux de la prise en charge du diabète en France : un point de vue épidémiologique sur les pratiques cliniques
A. Fagot-Campagna

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

- S16** Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2
J. Girard
- S21** Insulinosécrétion et diabète de type 2
P.-J. Guillausseau, T. Meas, M. Virally, M. Laloi-Michelin, C. Ambonville, J.-P. Kevorkian
- S25** Rôles physiologiques du glucagon et des incrétines. Implications dans la physiopathologie du diabète de type 2
B. Gaborit, A. Yazigi, F. Andreelli
- S31** Masse β fonctionnelle dans le diabète de type 2
C. Magnan
- S35** Anomalies de sécrétion et d'activité des incrétines au cours du diabète de type 2
J.-F. Gautier, S.-P. Choukem

Aspects thérapeutiques

- S38** Analogues GLP-1 *versus* inhibiteurs des DPP-4 : données de base et en quoi cela diffère-t-il ?
F. Galtier, J. Bringer

- S42** Efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sur le contrôle glycémique
L. Monnier, C. Colette
- S47** Les effets cardiovasculaires des incrétines
L. Bordier, B. Fève, JP. Leberre, O. Dupuy, H. Mayaudon, B. Bauduceau
- S50** Tolérance clinique et biologique des inhibiteurs de la DPP-4
J.-F. Blicklé

Place des inhibiteurs DPP-4 dans les stratégies thérapeutiques

- S53** Place des inhibiteurs DPP-4 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2
B. Charbonnel
- S57** Quel rationnel pour une utilisation thérapeutique des hormones incrétines chez le diabétique de type 1 ?
P.-Y. Benhamou

Quelques points de vue...

- S62** Le diabétique de type 2, le médecin généraliste et le poids
J. Cogneau
- S63** L'axe incrétine et le problème du choix
G. Reach, H. Bihan
- S65** Le point de vue de l'économiste de la santé
B. Detournay

Conclusion

- S66** **A. Grimaldi**

Coordination : S. Halimi



S. Halimi
Directeur de la rédaction

Nouveaux antidiabétiques, nouveaux espoirs et nouveaux paradigmes. Réflexion sur l'expertise diabétologique

Correspondance :

Professeur Serge Halimi

Clinique Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition,
Pôle Digestif-DUNE,
UF Diabétologie/Nutrition,
CHU de Grenoble, F-38043 Grenoble cedex
shalimi@chu-grenoble.fr

Ce numéro de *Médecine des maladies Métaboliques* (MmM) est consacré à de nouveaux antidiabétiques basés sur le principe dit des « Incrélines ». Il est une illustration des multiples dimensions des progrès accomplis dans le domaine thérapeutique, ici celui des diabètes, en particulier du diabète de type 2, et des questions et commentaires qu'ils soulèvent.

C'est d'abord une illustration du temps qui peut s'écouler, une quarantaine d'années au minimum ici, entre la découverte d'un principe et son utilisation en thérapeutique. Au moins quarante années durant lesquelles ont été amassées des données sur les hormones gastro-intestinales, « GLP-1 et GIP », leur rôle physiologique dans l'amplification de l'insulinosécrétion physiologique et la sécrétion du glucagon chez le sujet non diabétique, la trophicité des îlots de Langerhans, la vidange gastrique et des effets centraux sur la satiété ; puis, des données sur les altérations observées chez les patients porteurs d'un diabète de type 2. Pour enfin aboutir, en 2008, à de nouveaux antidiabétiques oraux ou injectables qui vont enrichir notre arsenal thérapeutique. Quarante années de recherches, d'espoir, de fausses pistes, d'échecs et finalement quelques découvertes qui « marchent », fruit du hasard parfois, plus souvent de la persévérance ou de la perspicacité pour aboutir au médicament.

Toute l'histoire de la recherche pharmaceutique, faite d'enthousiasme, de désespoirs, de tant de molécules qui ne voient jamais le jour, éliminées dès leur conception ou abandonnées juste avant ou après leur mise sur le marché, des budgets énormes, un long parcours souvent ignoré. Des avatars volontiers oubliés au moment de leur introduction sur un marché, par scepticisme, crainte d'excès

de prescriptions, de dérives économiques, de mauvais positionnement par rapport aux besoins des patients, aux traitements précédents. De plus, ici plus que pour toute autre maladie, la place prépondérante de l'hygiène de vie dans cette maladie 100 % génétique et 100 % environnementale, le diabète de type 2, laisse toujours craindre encore des échecs si le patient « ne fait pas ce qu'il faut » ! Donc, ayons d'abord une pensée et un « coup de chapeau » pour ce long chemin parcouru avant l'éclosion, cette partie immergée de l'iceberg dans la longue histoire d'un médicament.

Et puis, ensuite les espoirs, tant des firmes que de nombre de praticiens, espoirs mis en ces « nouveaux » médicaments, parfois un peu tempérés par des effets moins spectaculaires que prévus malgré un rationnel irréprochable. C'est que le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, complexe, évolutive, et la médecine une science pas totalement exacte !

Dès lors, comment situer ces nouveaux venus dans les arbres décisionnels construits auparavant ? Certes il y a les données des grandes études menées durant leur développement et en vue de les introduire sur le marché. Mais elles ne sont pas bâties pour le praticien, mais pour les agences ; elles ne donnent pas de détail sur les « bons » et les « mauvais » répondeurs, laissant le praticien seul face à la décision d'initier le traitement, voire de le substituer à d'autres, sur la foi de données favorables.

Il faut donc du temps, du recul, de l'expérience, de la pratique..., en particulier celle des experts cliniciens que sont les diabétologues, pour éviter empilement, surcoûts et parfois déceptions..., mais avant tout permettre un usage optimum, permettre la réussite et l'avancée thérapeutique.

Les anciens médicaments ne sont pas nécessairement caducs sous prétexte de leur âge canonique, bien au contraire. Ils gardent intacts leurs principes d'action propres - et ne l'oublions pas - leur niveau de preuve qui nécessite de longues études et leur sécurité d'emploi aussi affirmée avec le temps et le grand nombre de patients traités. Toutes choses que les nouveaux venus doivent démontrer absolument.

Ainsi, la metformine est, et restera, certainement indétrônable encore quelques années ou décennies, tout comme peut-être également les sulfamides hypoglycémifiants malgré quelques



limites à leur utilisation. Ces deux classes d'antidiabétiques oraux, ainsi que l'insuline, ont reçu leur certificat d'efficacité et de sécurité, de l'UKPDS en premier lieu.

Bien entendu, les recommandations viendront en leur temps situer la place possible de ces nouveaux venus. Mais elles ne pourront jamais décrire les nuances, entrer dans le détail des caractéristiques phénotypiques définissant le contour des bons usages, des stratégies pertinentes, prédire les « bons » répondants et donc les « bonnes » indications. Il faudra donc échanger avec les praticiens de première ligne que sont les médecins généralistes, faire beaucoup d'ateliers, de FMC, de courriers, sans oublier l'information du (des) patient(s).

Donc, il sera nécessaire d'avoir recours aux spécialistes du diabète, même si ceux-ci ne disposent d'aucune « machine » les distinguant de l'omnipraticien pour ce qui touche au diabète de type 2. Mais depuis quand le savoir et le savoir-faire sont-ils définis par la seule maîtrise d'instruments techniques ? Ce serait là une définition bien réductrice de l'expertise !

Il en faudra pourtant, sinon on assistera progressivement, sur un marché vaste mais convoité, à une lutte basée sur les seules forces de ventes et de promotion. La santé, donc les praticiens, doivent s'en accommoder certes, mais aussi s'en affranchir et

garder la liberté de réfléchir, d'analyser et de prescrire. On aura donc besoin de l'expertise des diabétologues pour éviter à la fois la déception - quoiqu'il s'agisse d'indéniables innovations thérapeutiques - et le dérapage des dépenses médicales. Et, *in fine*, avec quel résultat pour le malade ?

Mais ne boudons pas notre plaisir, après cinq décennies sans véritable découverte, aux trois dits « anciens » antidiabétiques oraux, se sont ajoutés en cinq années, les glitazones, les inhibiteurs de la DPP-4, les analogues du GLP-1, et d'autres qui ne sauraient tarder ! De quoi mieux traiter, voire prévenir, le fléau, l'épidémie mondiale que constitue le diabète de type 2.

Mais, il nous semblait utile de faire toucher du doigt que cet enrichissement s'accompagne inexorablement d'une gestion de la complexité, d'un besoin supplémentaire de réflexion, de savoir et donc « quelquefois » de recours aux experts.

« Qui accroît sa science accroît sa douleur », disait le philosophe. Par croissance de la complexité ? Ici, c'est l'intelligence dans la prescription et le bien être, la santé de nos patients, qui devront s'accroître, ... et rien d'autre !

Nul doute que le profil très favorable de ces nouvelles classes laisse présager une vraie réussite. Donc « Bienvenue aux nouveaux traitements du diabète ! » et faites-en bon usage... !

**D. Simon**

Service de Diabétologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France ; INSERM U-780, Villejuif, France.

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Épidémiologie
- Dépistage

Définition, dépistage et épidémiologie du diabète de type 2

Définition du diabète de type 2 (DT2)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans la dernière révision des critères diagnostiques en 2006 [1], comme l'*American Diabetes Association* (ADA) en 2008 [2], indiquent que le diagnostic de diabète peut être retenu devant :

- soit la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydypsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l) ;
- soit une glycémie (sur plasma veineux) à jeun $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) ;
- soit une glycémie (sur plasma veineux) deux heures après ingestion de 75 grammes de glucose [test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)] $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l).

En pratique clinique, en l'absence de symptômes, il convient d'obtenir confirmation par une deuxième mesure glycémique avant de retenir le diagnostic de diabète. Nous n'aborderons pas ici le problème controversé du diagnostic de diabète durant la grossesse.

Dans la pratique, l'HGPO n'est que très peu utilisée et seule la glycémie à jeun est effectuée habituellement, même si l'étude DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) a indiqué que la glycémie à la 2^e heure de l'HGPO prédisait mieux que la glycémie à jeun la mortalité cardiovasculaire [3]. Le souci de simplifier les procédures diagnostiques du diabète a aussi amené à envisager d'utiliser le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA^{1c})

pour la détection du diabète dès la fin des années 1970 mais, près de 30 ans après, la preuve de l'intérêt du dosage de l'HbA^{1c} dans cette indication n'a toujours pas été apportée et, l'OMS comme l'ADA, ont renoncé pour le moment à l'utiliser dans le diagnostic du diabète [1, 2].

Dépistage du DT2

Plusieurs organismes [OMS, ADA, et en France, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) en particulier] ont récemment publié des recommandations sur le dépistage du DT2 [4-6]. En effet, malgré l'absence de démonstration d'un rapport coût/efficacité favorable et d'essai randomisé prouvant l'intérêt du dépistage du DT2, celui-ci est déjà réalisé dans tant de pays qu'il paraît raisonnable d'envisager comment l'organiser au mieux plutôt que d'en discuter le bien-fondé.

Qui dépister ?

Tous les experts s'accordent pour n'envisager le dépistage du DT2 que de façon ciblée, en tenant compte des facteurs de risque du DT2 [4-6], car un dépistage systématique étendu à l'ensemble de la population serait peu productif chez les sujets jeunes ou chez les sujets de poids normal. Les facteurs de risque du DT2 sont rappelés dans le *tableau 1*. La définition de la population ciblée varie un peu suivant la prévalence du diabète : ainsi, aux États-Unis où la prévalence du diabète est élevée, tous les sujets de plus de 45 ans doivent être soumis au dépistage

Correspondance :

Docteur Dominique Simon

Service de Diabétologie,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
F-75651 Paris cedex 13
dominique.simon@psl.aphp.fr

Données épidémiologiques et état de la prise en charge

Tableau I : Facteurs de risque du diabète de type 2 [4-6].

Facteurs de risque du diabète de type 2 :

- âge \geq 45 ans ;
- surpoids¹, surtout si répartition abdominale de la graisse ou si associé à l'inactivité physique ;
- antécédents familiaux (parents ou fratrie) de diabète de type 2 ;
- origine ethnique non caucasienne et/ou migrant ;
- antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose ;
- antécédents de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie ;
- antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 kg ;
- pression artérielle \geq 140/90 mmHg ou hypertension artérielle traitée ;
- HDL-cholestérol \leq 35 mg/dl (0,90 mmol/l) et/ou triglycérides élevés² ou dyslipidémie traitée ;
- syndrome des ovaires polykystiques.

¹ Indice de corpulence \geq 25 kg/m² pour l'ADA et \geq 28 kg/m² pour l'ANAES.

² Triglycérides \geq 250 mg/dl (2,82 mmol/l) pour l'ADA et \geq 200 mg/dl (2,30 mmol/l) pour l'ANAES.

[6], alors qu'en France, l'ANAES conseille de cibler les sujets ayant à la fois plus de 45 ans et au moins un des facteurs de risque de DT2 [5]. En revanche, toutes les recommandations s'accordent pour laisser toute latitude aux cliniciens pour juger de l'opportunité d'effectuer un dépistage du DT2 chez des sujets de moins de 45 ans à très haut risque de diabète [4-6]. Enfin, il faut insister sur le fait que ces recommandations ne sont pas figées et que les critères de sélection doivent être périodiquement réaménagés pour tenir compte de l'évolution des caractéristiques des populations au fil du temps.

Comment organiser le dépistage ?

Le dépistage ciblé préconisé n'est guère compatible avec un dépistage communautaire dans la rue, les pharmacies, les grandes surfaces... qui n'aboutit généralement qu'à recruter des sujets soucieux de leur santé, souvent indemnes de toute maladie. De plus, un résultat positif en dehors de toute structure médicale ne serait souvent suivi d'aucune démarche diagnostique – et éventuellement thérapeutique – nécessaire, et pourrait avoir un retentissement psychosocial fâcheux chez des sujets isolés [4]. À l'opposé, un certain nombre de sujets négatifs pourraient se sentir définitivement à l'abri de tout risque de diabète, et, de là, négliger les règles hygiéno-diététiques élémentaires et/ou oublier de refaire périodiquement le dépistage [4]. Il est donc proposé d'organiser un dépistage ciblé « opportuniste » lorsque le sujet est vu

par des professionnels de santé pour une raison quelconque [4-6], permettant ensuite un accompagnement médical, avec le médecin traitant comme pivot de ce dépistage. Par ailleurs, l'ANAES préconise d'effectuer un dépistage communautaire dans les populations en situation de précarité, ciblé sur les individus de plus de 45 ans, qu'ils aient ou non un facteur de risque de diabète [5]. Dans les recommandations de l'ADA, le dépistage communautaire est orienté par l'origine ethnique, les communautés des Afro-américains, des Hispano-américains, des Indiens natifs d'Amérique, des Asiatiques et des Polynésiens étant particulièrement touchées par le DT₂ [6].

Avec quel outil dépister ?

L'outil de dépistage du DT2 est aujourd'hui la mesure glycémique, le recours à la glycosurie ne pouvant être envisagé que dans des pays ayant de très faibles ressources et aucun autre moyen de dépister le diabète, surtout si le diabète méconnu y est fréquent [4]. Le dépistage repose essentiellement sur la mesure de la glycémie à jeun au laboratoire, par prélèvement veineux, car l'HGPO est un examen long et coûteux [5, 6]. Les autres conditions de mesure glycémique peuvent cependant parfois servir d'étape initiale de dépistage du DT2 ; ainsi la glycémie sur sang capillaire, prélevée à n'importe quel moment de la journée, mesurée par lecteur glycémique, pourra, pour les sujets dépassant un certain seuil, être ensuite complétée par une prise de sang veineux, à jeun, au laboratoire. La

difficulté est de choisir le niveau du seuil. Dans le cadre d'un dépistage ciblé, l'intérêt de dépister le DT2 par la mesure glycémique à jeun, au laboratoire, sur sang veineux, est de rechercher dans le même temps une dyslipidémie, en s'inscrivant alors dans le cadre plus large du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire, qu'on complètera par la mesure de la pression artérielle et la recherche de tabagisme. Cela souligne l'intérêt de faire du médecin traitant, l'acteur essentiel du dépistage ciblé et opportuniste du DT2 et des autres éléments du syndrome d'insulinorésistance, afin de prévenir les maladies cardiovasculaires, comme le propose l'ANAES [5].

À quel rythme dépister ?

Les experts s'accordent pour recommander de répéter les examens de dépistage du diabète tous les trois ans et pour raccourcir ce délai chez les sujets cumulant plusieurs facteurs de risque de diabète ou encore chez ceux ayant déjà une anomalie de la tolérance au glucose [4-6].

Quelles perspectives pour le dépistage ?

Comme l'ANAES l'a proposé [5] et comme l'OMS a entrepris de le faire récemment avec l'étude collaborative « DETECT 2 » [7], il apparaît indispensable d'évaluer toutes les actions de dépistage du DT2 afin d'apprécier le rapport coût/bénéfice et d'accumuler des données qui permettront de faire évoluer les recommandations sur des bases les plus précises et les plus objectives possibles. En effet, des essais cliniques randomisés, qui constitueraient en théorie le meilleur moyen d'évaluer les bénéfices et les risques du dépistage du diabète et d'un traitement précoce, n'ont jamais été réalisés et ne le seront sans doute jamais car ils posent des problèmes de faisabilité, d'éthique et de coût.

Épidémiologie du DT2

Dans ce chapitre, nous allons décrire les données de fréquence puis les facteurs de risque du DT2, sans aborder l'épidémiologie des complications de morbi-mortalité liées au DT2.

En préambule, il faut souligner qu'il est difficile de recueillir des données épidémiologiques fiables concernant le DT2 car il est le plus souvent asymptomatique, ce qui impose le recours à des mesures glycémiques pour le reconnaître. Pratiquer un dosage sanguin systématique, sur de vastes échantillons représentatifs, pour évaluer le nombre des diabétiques de type 2 dans une population, n'est pas aisé. Cela explique qu'on ne dispose pratiquement d'aucune donnée d'incidence du DT2, en dehors de quelques populations très particulières, car il est difficile de répéter des mesures glycémiques systématiques chez des sujets ne se plaignant de rien. On doit donc se contenter presque uniquement de données de prévalence pour le DT2. De plus, il faut souligner que les problèmes de diagnostic du diabète évoqués précédemment rendent difficiles les comparaisons temporo-spatiales de prévalence du DT2 du fait de l'hétérogénéité des méthodes employées (utilisation de la glycémie à jeun et/ou de l'HGPO) et des modifications fréquentes des critères diagnostiques depuis les années 1960.

Données internationales de prévalence du DT2

À l'échelle de la planète, la prévalence du DT2 peut être assimilée en première approximation à la prévalence du diabète tous types confondus ; chez les sujets d'âge ≥ 20 ans, cette prévalence était de

4,0 % en 1995, avec une prévision d'augmentation à 5,4 % en 2025, sensiblement identique dans les pays industrialisés et dans les pays en développement [8]. En nombre de diabétiques, le chiffre doit passer de 135 à 300 millions entre 1995 et 2025. La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés et elle le restera, mais l'accroissement du nombre des diabétiques proviendra surtout des pays en développement où une augmentation de 171 % est prévue, de 84 à 228 millions, alors que les pays industrialisés devraient connaître une augmentation de 41 % « seulement », de 51 à 72 millions. En 2025, plus de 75 % des diabétiques résideront dans les pays en développement, contre 62 % en 1995. Dans les pays en développement, la plupart des diabétiques sont âgés de 45 à 64 ans alors que dans les pays développés, la majorité des diabétiques a plus de 65 ans. Les pays comprenant le plus grand nombre de diabétiques sont dans l'ordre, l'Inde, la Chine et les États-Unis [8]. Ces projections de l'OMS sont sans doute très sous-estimées car elles ne tiennent compte que de l'évolution démographique attendue, sans prendre en considération l'évolution de l'obésité.

Les données de prévalence du DT2 à travers le monde (*Tableau II*) indiquent d'énormes différences entre groupes ethniques et, à l'intérieur d'une même ethnie, suivant le lieu d'implantation

géographique. Ces comparaisons soulignent le rôle des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement dans la prédisposition au DT2, et montrent qu'il y a dans toutes les ethnies moins de diabétiques à la campagne qu'en ville.

Données françaises de prévalence du DT2

En France, nous disposons depuis 1998 de données précises de prévalence du diabète, grâce au Système d'information de l'assurance maladie (SIAM) qui enregistre toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. En métropole, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée à 3,06 % en 1998 [9], avec environ 92 % de diabétiques de type 2. Si on ajoute les patients diabétiques de type 2 traités uniquement par mesures hygiéno-diététiques, la prévalence du DT2 diagnostiqué était proche de 3 % dans la population française métropolitaine en 1998. De plus, il y a les diabétiques de type 2 non diagnostiqués, dont le nombre ne dépasse probablement pas 500 000, car la pratique du dépistage systématique du diabète est très répandue en France [10]. Récemment, la prévalence du DT2 a augmenté d'environ 3,2 % par an pour aboutir en 2005 à un chiffre de près de 3,5 % de DT2 traité pharmacologiquement en France métropolitaine [11]. Les données sur les départements et territoires d'outre-mer (DOM-TOM), plus anciennes, indiquent une prévalence du diabète plus élevée dans les DOM-TOM qu'en métropole, environ le double, avec essentiellement des diabétiques de type 2. Le terme d'« épidémie » est donc à peine excessif lorsqu'on l'applique au DT2 en France.

Facteurs de risque du DT2

L'influence de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition du DT2, évoquée par le *Tableau I*, a été joliment illustrée par une étude qui a comparé deux groupes d'Indiens Pimas, ceux implantés en Arizona, qui ont la plus forte prévalence de DT2 au monde, et leurs cousins qui ont poursuivi leur route jusqu'au Mexique lors de la migration des Pimas depuis le continent asiatique, à travers le détroit de Behring, il y a plus de 700 ans [12]. Les Pimas du

Tableau II : Prévalence du diabète chez les sujets de 30 à 64 ans dans différents groupes ethniques et diverses régions du monde.

	< 3 %	3-10 %	11-20 %	> 20 %
Chinois	Da Qing (Chine continentale)	Singapour	Ile Maurice	
Indiens (d'Inde)	Inde du Sud (rurale)	Dar-es-Salaam (Tanzanie)	Madras Durban (Afrique du Sud) Singapour Ile Maurice	Iles Fidji
Amérindiens	Mapuches (Chili)	Pimas (Mexique)		Pimas (Arizona)
Malanésiens	Fidji (ruraux)	Fidji (urbains)		
Micronésiens		Kiribati (ruraux)	Kiribati (urbains)	Nauru

Données épidémiologiques et état de la prise en charge

Tableau III : Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur la prévalence du diabète de type 2 [12].

	Pimas d'Arizona (n = 888)	Pimas du Mexique (n = 224)	Mexicains (n = 193)
Indice de Corpul. (kg/m ²)	34,6 ± 7,9	25,1 ± 4,2	25,8 ± 4,4
Apports calor. (kCal/j)	1751 ± 788	2485 ± 563	2593 ± 600
Apports lipid. (%)	34,5 ± 9,5	26,3 ± 6,3	25,4 ± 5,8
Activité Phys. (hr/sem)	7 ± 3	27 ± 2	27 ± 1
Prévalence DT2 (%)	38,1	7,1	2,6

Mexique vivent dans une région montagneuse difficilement accessible et gardent un mode de vie ancestral, alors que les Pimas d'Arizona sont implantés tout près de la ville de Phoenix et sont très influencés par la civilisation occidentale. Un petit groupe de Mexicains installés près de la réserve des Pimas a également été examiné. Les données recueillies, présentées dans le *tableau III*, montrent, sur des groupes appariés pour l'âge et le sexe, d'impressionnantes différences entre Pimas pour l'indice de corpulence et la prévalence du diabète, dans le sens attendu. Surtout, moins prévisibles, existent une énorme différence pour l'activité physique, près de quatre fois plus importante chez les Pimas Mexicains, et un discret contraste pour les apports caloriques, un peu plus élevés chez les Pimas Mexicains, mais avec une proportion de lipides nettement moindre. La comparaison entre les deux groupes d'Indiens Pimas illustre l'influence du mode de vie sur le risque de DT2, mettant bien en évidence l'impact majeur de l'activité physique et des apports lipidiques dans l'alimentation. La comparaison entre Mexicains et Pimas du Mexique souligne, elle, le rôle des facteurs génétiques puisque les Pimas sont près de trois fois plus touchés par le DT2 bien qu'ils aient un indice de corpulence inférieur. Ces études d'observation laissent à penser que le mode de vie joue probablement plus que la prédisposition génétique dans le déterminisme du DT2 [12]. L'influence du mode de vie dans la survenue du DT2 a été formellement

démonstrée par trois études d'intervention randomisées et contrôlées en Chine [13], en Finlande [14] et aux États-Unis [15], où des mesures hygiéno-diététiques ont réduit la survenue du DT2 chez des sujets intolérants au glucose. L'obésité constitue le lien entre mode de vie et DT2, surtout en cas de répartition abdominale de la graisse comme l'avait noté Jean Vague dès les années 1950 [16], avec le « syndrome d'insulinorésistance » [17]. La croissance galopante de l'obésité à travers le monde est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du DT2. La France n'est pas épargnée dans ce domaine. Ainsi, chez les plus de 17 ans, la prévalence de l'obésité (indice de corpulence ≥ 30 kg/m²) est passée de 8,2 % en 1997 à 9,6 % en 2000, puis 11,3 % en 2003 et, dans le même temps, la prévalence du surpoids (25 kg/m² < indice de corpulence < 30 kg/m²) a augmenté de 28,5 % à 29,4 %, puis à 30,4 %, d'après les enquêtes OBEPI [18]. De plus, l'obésité chez l'enfant croît à grande vitesse, avec un taux de 15 % pour l'obésité, définie par le 97^e percentile pour le même sexe et le même âge en 1965. Avec l'obésité, le vieillissement constitue l'autre facteur de risque majeur de DT2 et l'allongement de l'espérance de vie est l'autre cause principale de l'épidémie de diabète. L'importance du facteur âge est illustrée par les données de la CNAMTS en 2005, où le pic de prévalence du diabète se situe entre 70 et 79 ans, avec un taux de diabétiques traités pharmacologiquement de 17,7 % chez les hommes et de 11,5 % chez les femmes [11].

Conclusion

Le DT2 apparaît aujourd'hui comme une maladie parfaitement bien définie, avec des critères diagnostiques précis ne soulevant plus guère de discussions au niveau international et ayant relativement peu évolué depuis 1980. Son dépistage pose des problèmes difficiles encore mal résolus, mais des recommandations assez universelles poussent à organiser un dépistage du DT2 ciblé sur les sujets à risque, associé au dépistage des autres facteurs de risque cardiovasculaire, mené par le médecin généraliste, de façon opportuniste. Les données épidémiologiques indiquent que le DT2 constitue une préoccupation majeure en termes de Santé publique. Son expansion, en particulier en Asie et aux États-Unis, justifie aujourd'hui la qualification d'« épidémie » qui pouvait sembler lui être appliquée un peu abusivement il y a quelques années. La France est maintenant concernée par ce phénomène. La prévention du DT2 passe par des mesures de modification du mode de vie dont la mise en application n'est pas simple. Une volonté politique se manifeste dans notre pays, comme dans beaucoup d'autres, avec le Programme national nutrition santé (PNNS), pour amener les populations à changer leur comportement alimentaire et à accroître leur activité physique. Il faut espérer le succès de ces mesures préventives pour que l'« épidémie » soit freinée ou, mieux, enravée. C'est la condition nécessaire pour que, le vieillissement des populations aidant, le diabète ne devienne à court terme le principal pourvoyeur des complications chroniques les plus lourdes, cardiovasculaires et néphrologiques, sources de sévères handicaps et de dépenses de santé majeures.

Points importants

Le dépistage du diabète de type 2 (DT2) doit être effectué de façon ciblée, en tenant compte des facteurs de risque du DT2.

En France, l'ANAES conseille de cibler le dépistage du DT2 chez les sujets ayant à la fois plus de 45 ans et au moins un des facteurs de risque de DT2.

L'ANAES préconise également d'effectuer un dépistage communautaire dans les populations en situation de précarité, ciblé sur les individus de plus de 45 ans, qu'ils aient ou non un facteur de risque de diabète.

Le dépistage repose essentiellement sur la mesure de la glycémie à jeun au laboratoire, par prélèvement veineux.

La prévalence du DT2 augmente dans tous les pays, qu'il s'agisse de pays industrialisés ou de pays en développement (ou elle s'accroît considérablement du fait de l'évolution démographique et de l'augmentation de l'obésité), mais avec une grande disparité selon les groupes ethniques et le mode de vie, soulignant le rôle des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement.

En France métropolitaine, la prévalence du DT2 a récemment augmenté d'environ 3,2 % par an, pour aboutir, en 2005, à un chiffre de près de 3,5 % de DT2 traité pharmacologiquement.

Références

- [1] Report of a World Health Organization/International Diabetes Federation Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva: WHO Document Production Service 2006. 46 p.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:S55-S60.
- [3] DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour glucose diagnostic criteria. *Arch Int Med* 2001;161:397-405.
- [4] World Health Organization. Screening for type 2 diabetes: report of a WHO and International Diabetes Federation meeting. Geneva: WHO publications 2003. 48 p.
- [5] ANAES. Principes de dépistage du diabète de type 2. Paris : ANAES éditeur 2003. 159 p.
- [6] American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S11-4.
- [7] Glümer C, Vistisen D, Borch-Johnsen K, Colagiuri S;DETECT-2 Collaboration. Risk scores for type 2 diabetes can be applied in some populations but not all. *Diabetes Care* 2006;29:410-4.
- [8] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- [9] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26 (Suppl. 6):11-24.
- [10] Cogneau J, Balkau B, Weill A, Liard F, Simon D. Assessment of diabetes screening by general practitioners in France: the EPIDIA Study. *Diabet Med* 2006;23:803-7.
- [11] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Diabetes prevalence and treatment of diabetic patients in France: what trends between 2000 and 2005 ? *Diabetes Metab* 2008;34:(in press).
- [12] Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the US. *Diabetes Care* 2006;29:1866-71.
- [13] Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- [14] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- [15] Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- [16] Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- [17] Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- [18] Charles MA, Basdevant A, Eschwège E. Prévalence de l'obésité de l'adulte en France. La situation en 2000 à partir des résultats des études OBEPI. *Ann Endocrinol* 2002;63:154-8.



A. Fagot-Campagna
 Institut de Veille sanitaire, Département
 des maladies chroniques et traumatismes,
 Programme Diabète, Saint-Maurice, France.

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Épidémiologie
- Qualité de la prise en charge

Correspondance :

Docteur Anne Fagot-Campagna

Responsable du programme
 de surveillance du diabète,
 Institut de Veille sanitaire (InVs),
 Département des maladies chroniques
 et traumatismes.
 12, rue du Val d'Osne,
 F-94415 Saint-Maurice cedex
 a.fagot@invs.sante.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

État des lieux de la prise en charge du diabète en France : un point de vue épidémiologique sur les pratiques cliniques

Depuis l'informatisation des bases de données de l'Assurance maladie à partir de 1997, les données françaises, épidémiologiques et représentatives concernant le diabète de type 2 sont devenues beaucoup plus fréquentes en France. Il y a d'abord eu le programme de santé publique « Diabète » de l'Assurance maladie qui a jugé de la qualité du suivi médical des personnes diabétiques traitées exclusivement par antidiabétiques oraux (ADO), ainsi que de leurs caractéristiques générales [1, 2]. Ces données de l'Assurance maladie ont été réactualisées récemment [3]. Dans la continuité de ce programme ont eu lieu les enquêtes Entred (Echantillon National témoin REprésentatif des personnes Diabétiques) en 2001-2003 et en 2007-2010, cette dernière étant actuellement en cours. Les études Entred sont réalisées sur financement public exclusif à partir d'échantillons de personnes diabétiques tirées au sort [4-13]. Elles ont la particularité d'ajouter aux données objectives de l'Assurance maladie, celles d'enquêtes auprès des patients et de leurs médecins. Les études Ecodia (ÉCOonomie du DIAbète) ont été réalisées à des périodes différentes, auprès d'échantillons de médecins tirés au sort, en 1999 et en 2005 [14, 15]. Ces études Entred et Ecodia ont permis de caractériser précisément l'état de santé des personnes diabétiques vivant en France et la qualité des soins qui leur sont délivrés. Ces données, spécifiques à la France, supplémentent celles issues des études européennes, telles qu'Euroas-

pire (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) ou Instigate (INSulin Titration ; GAining an understanding of the burden of Type 2 diabetes in Europe) [16], qui ne comprennent que de petits effectifs de personnes vivant en France. Les données françaises alimentent même le programme européen Eucid (EUropean

Les faits marquants

En France, la qualité du suivi médical des personnes diabétiques s'améliore, le traitement anti-hyperglycémiant et le traitement des autres facteurs de risque vasculaire s'intensifient.

En conséquence de quoi, le contrôle glycémique et le contrôle du risque vasculaire s'améliorent, sans qu'ait, pour le moment, été mis en évidence un impact sur le niveau de complications.

Des progrès importants restent à accomplir dans la prévention des complications cardiovasculaire et le dépistage des complications microvasculaires.

Les études épidémiologiques, telles qu'Entred 2007-2010 actuellement en cours, sont d'importants outils pour guider les efforts de prise en charge et les actions de santé publique. Mais la qualité de telles enquêtes dépend de l'implication des personnes concernées, diabétiques et médecins.

Core Indicators in Diabetes mellitus), lequel démontre la disparité des indicateurs épidémiologiques du diabète au travers de l'Europe, et dont les résultats seront bientôt disponibles [17].

Toutes ces données épidémiologiques nationales permettent d'établir un constat important : la prévalence du diabète, estimée par l'Assurance maladie à 3,8 % en 2005, augmente de 5,7 % par an [3] et continuera d'augmenter [18] ; le dépistage du diabète reste difficilement quantifiable en France, mais il s'agirait essentiellement d'un problème de prise en charge d'une glycémie anormale [19] ; les complications du diabète sont fréquentes, mais insuffisamment dépistées [4, 6] ; le risque vasculaire des personnes diabétiques est élevé, mais peut être mieux contrôlé [4, 5, 7] ; la qualité du suivi s'améliore [4, 14, 15], mais d'importants progrès sont encore attendus [20-23]. Cet article étudie en particulier la qualité de la prise en charge médicale du diabète et son évolution. Il souligne la contribution des données épidémiologiques à la réflexion et aux actions portant sur l'amélioration de la prise en charge médicale du diabète en France.

Traitement médicamenteux du diabète

L'Échantillon permanent des assurés sociaux (Epas) apporte les données françaises les plus fiables et les plus récentes concernant les évolutions du traitement antidiabétique entre 2000 et 2005 [3]. L'Epas est une cohorte comprenant plus de 70 000 assurés sociaux du régime général de l'Assurance maladie, dont la consommation de soins est suivie passivement et anonymement. Dans cette analyse de l'Epas, une personne a été considérée comme étant diabétique lorsqu'elle a reçu au moins deux traitements hypoglycémiant remboursés dans l'année, sans distinction possible entre les différents types de diabète. L'Epas a compris environ 2 000 personnes diabétiques en 2000, et 2 700 personnes diabétiques en 2005. Au cours de la période d'étude, la proportion de personnes traitées par ADO seuls a légèrement diminué de 79 % à 76 %, celle des personnes traitées par insuline

seule est restée relativement stable entre 13 % et 13,5 %, alors que la prévalence des traitements associant ADO et insuline a légèrement augmenté de 8,0 % à 10,4 % (Tableau I). Parmi les différentes classes d'ADO, les traitements par biguanides ont augmenté aux dépens des traitements par sulfamides hypoglycémiant qui ont diminué. Les autres classes thérapeutiques sont restées plus marginales, quoiqu'en augmentation. Les associations sont devenues un peu plus fréquentes, mais non majoritaires. En effet, en 2005, 12 % des personnes étaient traitées par au moins trois classes d'ADO, 36 % étaient traitées par deux classes d'ADO, alors que 51 % étaient traitées par une seule classe d'ADO. Par ailleurs, l'étude Entred a mesuré l'évolution de la fréquence du traitement par insuline entre 2001 et 2003 grâce au suivi des bases de données de remboursements de l'Assurance maladie de 2 537 personnes diabétiques de type 2, traitées par ADO seuls en 2001 et suivies pendant 27 mois [9]. Au total,

seulement 219 personnes ont débuté une insulinothérapie, soit un taux annuel de 3,8 %. Parmi les facteurs associés à l'instauration d'une insulinothérapie, étaient en particulier retrouvés un traitement par plusieurs ADO, l'existence d'antécédents cardiovasculaires, une hospitalisation précédente, et un taux d'HbA1c ≥ 8 %, sans qu'un lien ne soit retrouvé avec l'existence d'une complication microvasculaire.

L'étude Instigate apporte des données plus récentes sur l'instauration de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 au sein de cinq pays européens (France, Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne et Grèce) [19]. Les médecins ont recruté 1 172 personnes ayant un diabète de type 2, chez lesquelles une insulinothérapie était initiée, ce qui incluait un petit groupe de 172 personnes vivant en France. En France, le taux d'HbA1c moyen à l'inclusion était de 8,9 % [16]. Avant l'instauration de l'insulinothérapie, le traitement était intensifié dans l'année précédente : pour un quart des personnes

Tableau I : Évolution entre 2000 et 2005 de la prévalence du diabète, des caractéristiques des personnes diabétiques et de la fréquence des traitements hypoglycémiant [Données de l'Assurance maladie].

	2000	2005
Prévalence du diabète (%)	2,7	3,6
Caractéristiques des personnes diabétiques :		
- Proportion d'hommes (%)	52,7	53,6
- Age moyen (ans)	64,4	64,7
Proportion (%), chez les personnes diabétiques, de traitements par :		
- ADO seuls	79	76,1
- Insuline	13	13,5
- Insuline + ADO	8	10,4
Proportion (%), chez les personnes diabétiques, de traitements par :		
- Sulfamides hypoglycémiant	66,1	54,6
- Biguanides	50,1	58,0
- Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	18,3	11,9
- Glinides	2,1	8,1
- Glitazones	-	8,9
Proportion (%), chez les personnes diabétiques, de traitements par :		
- Une seule classe d'ADO	54,4	51,5
- Deux classes d'ADO	34,9	36,0
- Trois classes d'ADO ou plus	10,7	12,4
ADO : antidiabétiques oraux		

Données épidémiologiques et état de la prise en charge

(23 %) par l'ajout d'un deuxième ADO, et pour 13 % par l'ajout d'un deuxième, puis d'un troisième ADO. Pour 18 % une bithérapie orale et, pour 12 % une monothérapie, précédaient l'insulinothérapie sans augmentation autre du traitement oral. Les modalités d'insulinothérapie alors choisies étaient dans 91 % des cas une insuline d'action intermédiaire ou lente ou pré-mélangée, et dans 91 % des cas un analogue de l'insuline humaine. Cette insulinothérapie était réalisée dans la moitié des cas à l'hôpital.

Les choix thérapeutiques entre les différents ADO se rapprochent donc globalement des recommandations récentes [20], et les ADO sont plus souvent associés avec une cascade thérapeutique évoluant vers l'insuline. Cependant, le traitement reste encore insuffisamment intensif, comme le démontrent les données confrontant l'équilibre glycémique aux choix thérapeutiques.

Contrôle glycémique et traitement

Le contrôle glycémique, comme le contrôle du risque vasculaire, ne peuvent être appréciés que dans des enquêtes spécifiques, les données administratives ne recueillant pas, en France, les résultats des actes biologiques ou médicaux effectués, contrairement à d'autres pays comme le Canada.

L'étude française la plus récente permettant d'apporter des informations sur le contrôle glycémique est l'étude Ecodia 2, réalisée en 2005 [14, 15]. Dans Ecodia 2, 308 médecins généralistes et 46 médecins spécialistes ont inclus au total 4 071 personnes, parmi lesquelles 3 872 ont été considérées comme ayant un diabète de type 2. Les médecins ont rempli un questionnaire pour chacune de ces personnes. Le niveau d'HbA_{1c} des personnes diabétiques de type 2, déclaré par leurs médecins, était de 7,2 % en moyenne. Ce taux était inférieur ou égal au seuil recommandé de 6,5 % chez un tiers des personnes diabétiques (33 %, chiffre stable par rapport à Ecodia 1 en 1999), et supérieur à 8 % chez seulement une personne sur cinq (19 %, vs 31 % en 1999) (Figure 1).

Le taux d'HbA_{1c} varie en fonction du type de traitement du diabète de type 2. Dans

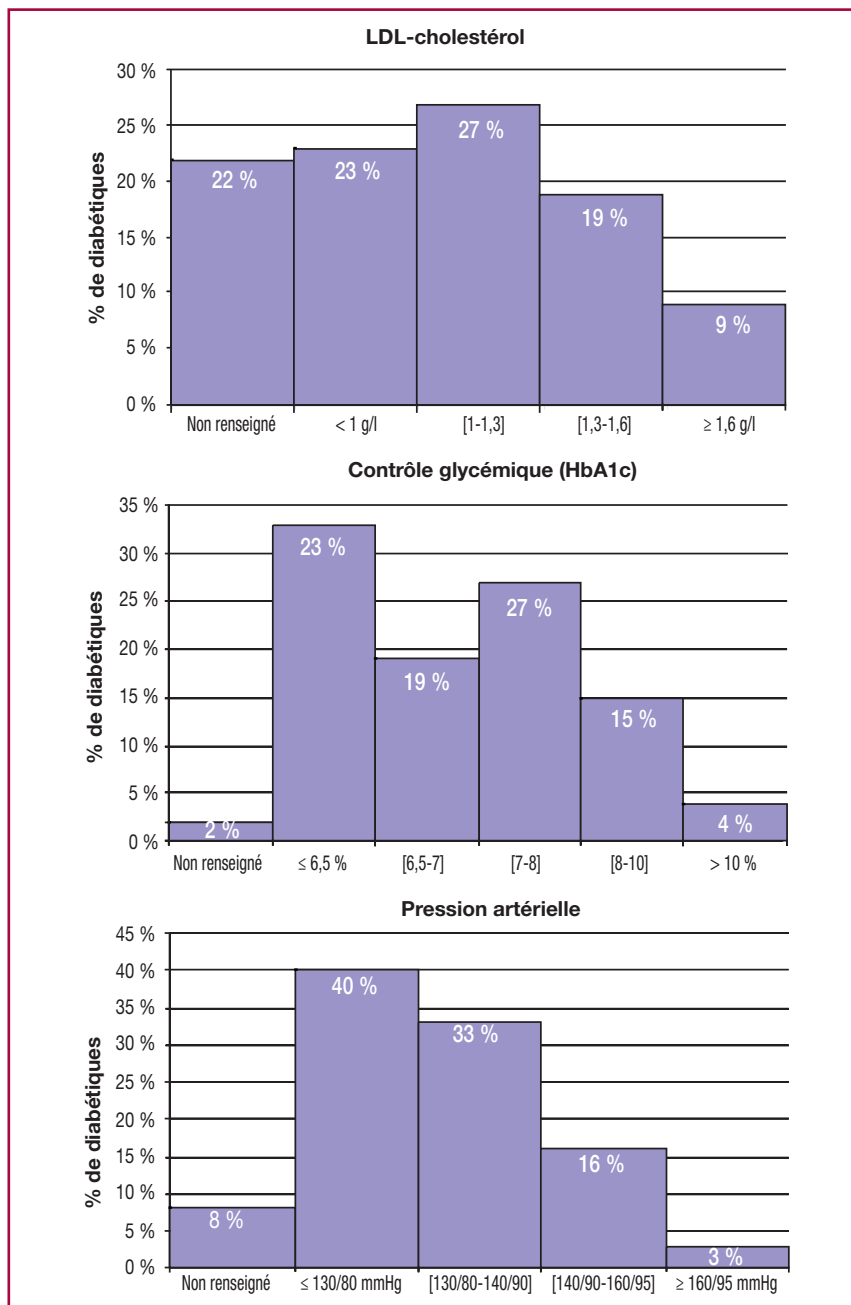


Figure 1 : Distribution des niveaux d'HbA_{1c}, de pression artérielle et de LDL-cholestérol parmi les personnes diabétiques de type 2 en 2005 [Ecodia 2].

Entred, en 2001, un peu moins de la moitié (43 %) des personnes ayant un diabète de type 2 avaient un taux d'HbA_{1c} inférieur ou égal à 7 % (Tableau II) [4]. Parmi les personnes diabétiques de type 2 traitées par un seul ADO, plus de la moitié avaient un taux d'HbA_{1c} inférieur ou égal à 7 % et seulement 12 %

un taux supérieur à 8 %. Mais, parmi les personnes sous ADO plus insuline, 19 % avaient un taux d'HbA_{1c} inférieur ou égal à 7 %, alors que 41 % avaient un taux supérieur à 8 %.

Ces données témoignent globalement d'une amélioration générale du contrôle glycémique, très probablement liée à une

Tableau II : Distribution (en % de l'échantillon étudié) du contrôle glycémique des personnes diabétiques de type 2, par type de traitement. Données Entred 2001.

	Niveau d'HbA1c				
	Manquant	≤ 7%	7-8%	8-10%	> 10%
Ensemble des personnes diabétiques	8	43	25	20	4
Personnes traitées par :					
- un ADO	12	57	19	10	2
- deux ADO	6	40	28	32	6
- trois ADO	3	27	32	24	7
- ADO + insuline	4	19	36	36	6

ADO : antidiabétiques oraux

certaine intensification du traitement. Elles témoignent également de la difficulté du contrôle glycémique chez un sous-groupe de personnes diabétiques de type 2, et des progrès qu'il reste à faire.

Contrôle du risque vasculaire

Ecodia 2 a souligné le niveau de risque vasculaire élevé des personnes diabétiques de type 2 en 2005 [14, 15, 23]. Au total, 43 % des personnes étaient en surpoids (indice de masse corporelle - IMC, 25-29 kg/m²) et 38 % étaient obèses (IMC ≥ 30 kg/m²), des chiffres également retrouvés dans Entred [4] ; 10 % des diabétiques fumaient, un chiffre stable depuis 1999. La pression artérielle était strictement inférieure au seuil actuellement recommandé de 130/80 mmHg chez seulement 13 % des diabétiques, mais lorsque la borne comprenait 130/80 mmHg, ce chiffre s'élevait à 40 % (Figure 1). Le niveau de LDL-cholestérol était inférieur à 1,3 g/l pour 50 % des personnes, mais était manquant pour 22 %. Le niveau de risque vasculaire déclaré par les médecins était donc élevé. Une amélioration du niveau de risque vasculaire était toutefois observée depuis Ecodia 1 en 1999.

Entred 2001-2003 a également retrouvé un risque vasculaire élevé. La prise en charge thérapeutique de ce risque y a été étudiée en détail sur un échantillon de 3 324 personnes diabétiques de type 2 et leurs 1 553 médecins [7]. Les médicaments à visée cardiovasculaire délivrés au cours du dernier trimestre 2001 ont été extraits des bases de l'Assurance mala-

die et ces données ont été croisées avec le niveau de risque vasculaire déclaré par les médecins. Globalement, 18 % des personnes ont déclaré une complication cardiovasculaire et 44 % ont été classées comme étant à haut risque cardiovasculaire selon les recommandations. Les deux tiers des personnes diabétiques de type 2 (68 %) ont reçu au moins un traitement antihypertenseur. Parmi les personnes recevant un traitement antihypertenseur, plus de la moitié (59 %) avaient une pression artérielle supérieure au seuil actuel de 130/80 mmHg. Au total, 42 % des personnes avaient reçu un traitement hypolipémiant. Près de la moitié des personnes classées à haut risque vasculaire selon les recommandations avaient un niveau de LDL-cholestérol supérieur à 1 g/l, mais seule-

ment 32 % d'entre elles avaient reçu une statine. Parmi les personnes ayant une excrétion anormale d'albuminurie (11 %), 59 % avaient reçu un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA). Enfin, parmi les personnes ayant un antécédent de complication cardiovasculaire, un tiers seulement (35 %) recevaient les deux traitements recommandés en 1999 en prévention d'une récurrence (bêtabloquant et antiplaquettaire) (Figure 2).

Le risque vasculaire des personnes diabétiques reste donc élevé. Si le contrôle des facteurs de risque s'intensifie, les recommandations sont devenues plus exigeantes [20], et de larges progrès sont encore possibles compte tenu de l'arsenal thérapeutique disponible, en particulier chez les personnes à haut risque.

Suivi médical : mesure du risque vasculaire et dépistage des complications du diabète

L'adéquation aux recommandations de suivi médical [20, 21] des personnes diabétiques peut être évaluée à partir des données de l'Assurance maladie [22, 23]. En 2005, selon le type d'examen de surveillance, de 25 % à 75 % des personnes diabétiques traitées par insuline et/ou ADO,

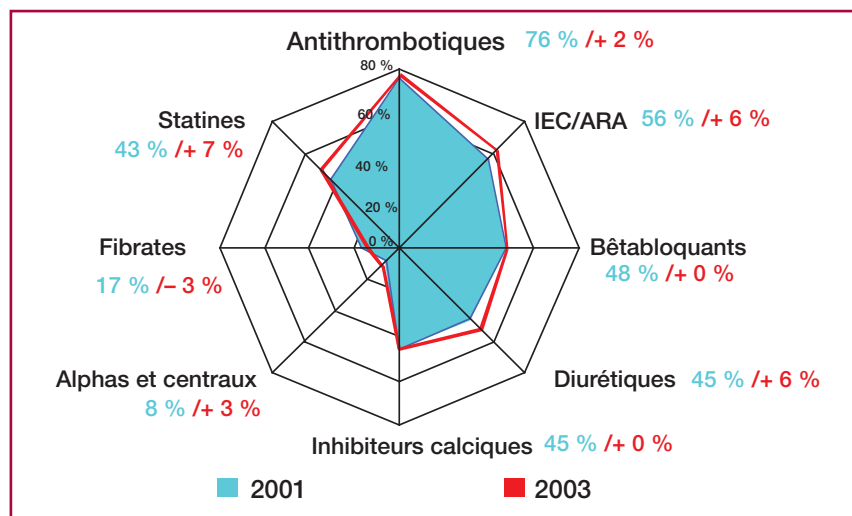


Figure 2 : Fréquence des traitements à visée cardiovasculaire chez les personnes diabétiques de type 2 ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire [Entred 2001 et 2003].

Données épidémiologiques et état de la prise en charge

tous types confondus, avaient bénéficié des examens recommandés, entre autres les trois dosages de l'HbA_{1c} et le dosage des lipides sanguins et de la créatininémie, la recherche d'albuminurie, et la réalisation d'un électrocardiogramme et d'une consultation ophtalmologique (Tableau III). Entre 2001 et 2005, le suivi s'est amélioré mais de façon hétérogène pour les différents indicateurs. Les progressions les plus marquées portent sur le dosage annuel de l'albuminurie (+ 9 % par an) et les trois dosages annuels du taux d'HbA_{1c} (+ 5 % par an). Toutefois, en 2005, le dosage annuel de l'albuminurie et les trois dosages recommandés de l'HbA_{1c} n'étaient réalisés que chez respectivement 25 % et 36 % des personnes diabétiques. Les deux-tiers des personnes diabétiques avaient bénéficié d'un dosage sanguin du cholestérol et des triglycérides dans l'année, et les trois quarts d'un dosage sanguin de la créatinine. Moins d'un diabétique traité sur deux avaient bénéficié d'une consultation d'ophtalmologie, et cet indicateur était le seul à ne pas progresser.

Les facteurs associés à une meilleure surveillance clinique ont été analysés dans l'étude Entred 2001 [4]. L'association de l'ancienneté du diabète et du traitement par insuline, à une meilleure surveillance clinique, suggère que la conformité aux bonnes pratiques cliniques s'accroît avec la gravité de la maladie. L'âge (entre 45 et 64 ans) et le niveau d'études (supérieur

au niveau baccalauréat) sont également associés à une meilleure surveillance, ce qui pourrait être lié aux pratiques médicales (attitude différente du médecin ou recours à un médecin différent), aux patients eux-mêmes (meilleure observance) et/ou au système de soins (meilleure accessibilité). Il faut noter que l'existence d'une prise en charge pour affection de longue durée (ALD) Diabète est également associée à une meilleure prise en charge médicale, et ceci après ajustement sur des indicateurs de gravité du diabète [10, 11].

Parcours de soins

Le parcours de soins est analysé de façon optimale lors d'études basées sur un tirage au sort aléatoire de patients diabétiques. Dans Entred en 2001, 86 % des personnes diabétiques de type 2 semblaient suivies par un médecin généraliste seul, sans mention dans les bases de données de l'Assurance maladie de consultation auprès d'un endocrinologue libéral ou d'hospitalisation dans un service de médecine spécialisé en diabétologie, endocrinologie ou médecine interne [4, 12]. Une personne sur 10 seulement avait bénéficié d'une consultation auprès d'un endocrinologue libéral, 3 % d'une hospitalisation en service spécialisé et 1 % à la fois d'une hospitalisation en service spécialisé et d'une consultation en

médecine libérale. Ces données sous-estiment toutefois les contacts avec les spécialistes hospitaliers. En effet, d'une part elles n'apportent pas d'information sur les consultations hospitalières, et d'autre part, certains services hospitaliers peuvent ne pas apparaître dans ces bases comme spécialisés alors que les personnes hospitalisées peuvent y bénéficier d'un contact avec un endocrinologue, un nutritionniste ou un interniste.

Dans Entred 2001, entre 20 % et 31 % des personnes diabétiques de type 2 avaient déclaré bénéficier d'au moins une consultation podologique dans l'année, et entre 9 % et 13 % d'au moins trois consultations [4]. Toutefois, ces données ont pu fortement évoluer récemment, suite aux actions portant sur la gradation du risque podologique et le remboursement de la prise en charge de ces soins.

Un quart des personnes diabétiques de type 2 avaient bénéficié d'au moins une consultation diététique dans l'année, ce qui dépendait à la fois du type de traitement et du surpoids [4]. Parmi les personnes traitées par ADO seuls, 18 % de celles de poids normal vs. 23 % pour celles obèses avaient bénéficié d'une consultation diététique ; parmi les personnes traitées par insuline, ces chiffres étaient de 35 % pour les personnes de poids normal vs. 55 % pour les obèses. Enfin, 27 % des personnes avaient été hospitalisées au moins une fois dans l'année 2001 [13]. Parmi les personnes hospitalisées, on dénombrait en moyenne 3,2 hospitalisations par patient (durée moyenne : 4,4 jours). Les hospitalisations se situaient pour 6 % en diabétologie dont 30 % en hôpital de jour, 19 % en néphrologie, 36 % en médecine, 22 % en chirurgie, 2 % en service d'urgences, 4 % en réanimation et 11 % en convalescence.

Entred 2007-2010 s'attachera à mieux préciser le parcours de soins des personnes diabétiques, en particulier en ce qui concerne les contacts avec les endocrinologues.

Conclusion

Les choix thérapeutiques dans le diabète de type 2 se rapprochent progressivement des recommandations de prise en

Tableau III : Pourcentage de personnes diabétiques traitées par antidiabétiques oraux et/ou insuline ayant bénéficié dans l'année des différents examens complémentaires recommandés en 2001 et 2005 (Données d'Entred en 2001 et de l'Assurance maladie en 2005).

Fréquence annuelle de pratique des examens recommandés (%)	2001	2005	Augmentation annuelle moyenne
Contrôle glycémique (HbA _{1c}) :			
≥ 3 dosages	29,9	36,2	4,9 %
≥ 2 dosages	52,5	60,6	3,7 %
Contrôle lipidique :			
≥ 1 dosage de cholestérolémie (ou bilan lipidique)	62,2	67,2	2,0 %
≥ 1 dosage de triglycéridémie (ou bilan lipidique)	62,0	67,4	2,1 %
Dépistage des complications :			
≥ 1 dosage de créatininémie	71,3	75	1,3 %
≥ 1 recherche d'albuminurie	17,7	24,7	8,7 %
≥ 1 électrocardiogramme (ou consultation de cardiologie)	29,8	32,8	2,4 %
≥ 1 consultation d'ophtalmologie	43,0	43,3	0,2 %

charge, et les traitements s'intensifient progressivement. Le contrôle métabolique et le contrôle du risque vasculaire s'améliorent, mais restent insuffisants au vu des recommandations récemment actualisées. En particulier, la prise en charge des personnes diabétiques ayant déjà développé une pathologie cardiovasculaire est insuffisante. L'adéquation des actes de surveillance médicale aux recommandations de bonnes pratiques cliniques progresse globalement. La fréquence de l'examen ophtalmologique, réalisé chez moins d'une personne diabétique sur deux, est le seul indicateur pour lequel aucune amélioration n'est enregistrée. L'utilisation très récente des rétinographes permettra peut-être d'améliorer le dépistage de la rétinopathie diabétique. La Loi de santé publique de 2004 a proposé comme objectif que 80 % des personnes diabétiques bénéficient des examens recommandés [22], mais cet objectif sera difficile à atteindre, en particulier en ce qui concerne le dépistage de la rétinopathie et de la néphropathie.

Les données épidémiologiques, et en particulier les données de l'Assurance maladie, ont beaucoup apporté à la connaissance du diabète et à la mesure des efforts à fournir en France pour améliorer la prise en charge des personnes diabétiques. Toutefois, la prévalence du diabète ayant beaucoup augmenté entre 2000 et 2005, les caractéristiques des personnes diabétiques ont pu évoluer dans les études transversales, par exemple de par le diagnostic ou le traitement plus précoce du diabète, ou par une survie prolongée des personnes diabétiques. La confrontation des modalités de traitement à l'état de santé des personnes, grâce à des enquêtes spécifiques, reste seule garante d'une adéquation des pratiques à la réalité clinique, ainsi que de l'impact positif de l'évolution des pratiques sur l'état de santé.

Certaines données importantes restent manquantes. En particulier, les modalités de prise en charge nutritionnelle et d'activité physique, ainsi que la démarche éducative, qui sont des éléments pourtant majeurs lors de la prise en charge médicale du diabète.

Les possibilités d'intervention et d'amélioration de la prise en charge médicale

du diabète sont donc multiples. Les données épidémiologiques continueront à guider ces efforts, et apporteront une description constructive de l'état de santé des personnes diabétiques et de leur qualité de vie. Entred 2007-2010 est actuellement en cours, et sa qualité dépend de la participation des personnes concernées, diabétiques et médecins [5]. Entred 2007-2010 s'attachera de plus à estimer le coût grandissant de la prise en charge du diabète, y compris le coût restant à la charge de la personne diabétique, mais aussi à décrire la qualité de vie des personnes diabétiques, et les efforts et besoins des patients et médecins en termes de démarche éducative.

Références

- [1] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26:11-24.
- [2] Ricordeau P, Weill A, Bourrel R, et al. Échelon National du Service Médical de la CNAMTS. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Évolution de la prise en charge des diabétiques non insulino-traités entre 1998 et 2000. Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Direction du service médical. Paris, février 2002.
- [3] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? *Prat Organ Soins* 2007;38:1-12.
- [4] Institut de veille sanitaire. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred). Le diabète en France. 26 novembre 2007. <http://www.invs.sante.fr/entred/>.
- [5] Romon I, Fosse S, Eschwège E, et al. Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France. The Entred study 2001. *Diabetes Metab* 2008;34 (in press).
- [6] Fagot-Campagna A, Fosse S, Weill A, Simon D, Varroud-Vial M. Rétinopathie et neuropathie liées au diabète en France métropolitaine: dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude Entred 2001. *Bull Epidémiol Hebdo (BEH)* 2005;12-13:48-50.
- [7] Marant C, Romon I, Fosse E, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab* 2008;34 (in press).
- [8] Romon I, Dupin J, Fosse S, et al. Relations entre caractéristiques socio-économiques et état de santé, recours aux soins et qualité des soins des personnes diabétiques, Entred 2001. *Bull Epidémiol Hebdo (BEH)* 2006;45:347-50.
- [9] Jourdan-Da Silva N, Fosse E, Eschwège E, et al. Instauration d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2 à partir des données ENTRED 2001-2003. *Diabetes Metab* 2006;32:1S64 [Abstract P97].
- [10] Romon I, Fagot-Campagna A, Bloch J. Analyse de la relation entre l'existence d'une prise en charge pour affection de longue durée et le suivi des recommandations de bonne pratique dans le diabète de type 2. Données Entred 2001-2003. Mars 2006. <http://www.invs.sante.fr/entred/>.
- [11] Fagot-Campagna A, Romon I, Poutignat N, Bloch J. Diabète non insulino-traité : lien entre l'existence d'une prise en charge pour affection de longue durée et la qualité du suivi médical. Données Entred 2001. *Rev Prat* 2007;20:2209-16.
- [12] Fosse S, Simon D, Weill A, Varroud-Vial M, Vallier N, Fagot-Campagna A. Caractéristiques des patients diabétiques suivis par les endocrinologues hospitaliers, libéraux et les médecins généralistes, et qualité de la prise en charge--Étude ENTRED 2001. *Diabetes Metab* 2005;31:1S62 [Abstract P74].
- [13] Scaturro S, Fagot-Campagna A, Vallier N, et al. The ENTRED study: characteristics of hospitalizations of persons treated for diabetes in France, 2001. *Diabetologia* 2003;46 (Suppl.2): A239 [Abstract PS689].
- [14] Varroud-Vial M, Simon D, Detournay B, et al. ECODIA 2: Étude sur l'Épidémiologie et les coûts du Diabète en France: la prise en charge du diabète de type 2 s'est améliorée entre 1999 et 2005. *Diabetes Metab* 2007;68:1S75 [Abstract P121].
- [15] Varroud-Vial M, Guerci B, Attali C, et al. Prise en charge du diabète en France : des progrès certains. *Réseaux Diabète; mars* 2007:4-9.
- [16] Charles MA, Tcherny-Lessenot S, Pentel J, et al. Insulin titration; gaining an understanding of the burden of type 2 diabetes in Europe (INSTIGATE): number of French patients admitted in hospitals at time of insulin initiation. *Diabetologia* 2007;50 (suppl1):S146 [Abstract O336].
- [17] EUCID European Core Indicators in Diabetes Mellitus. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/action1_2005_11_en.htm.
- [18] Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité : situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. *Bull Epidémiol Hebdo (BEH)* 2006;10:69-71.
- [19] Hirtzlin I, Fagot-Campagna A, Girard-Le Gallo I, et al. Dépistage du diabète : les données de l'Échantillon Permanent des Assurés Sociaux, 2000-2001. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2004; 52:119-26.
- [20] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse, Recommandation et Argumentaire). *Diabetes Metab* 2007;33 (1-cahier 2):1S1-1S105. <http://www.has-sante.fr>
- [21] HAS. Guides ALD. Prise en charge du diabète de type 2. Mai 2006. http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_419389.
- [22] L'état de santé de la population en France en 2006. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Paris : La Documentation française, 2007.
- [23] L'état de santé de la population en France en 2007. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Paris : La Documentation française, 2008. Consultable sur : <http://www.sante.gouv.fr/drees/santepop2007/03-objectifs.pdf>

**J. Girard**

Institut Cochin, Université Paris Descartes,
CNRS (UMR 8104), INSERM U567
& Département Endocrinologie,
Métabolisme et Cancer,
Faculté de Médecine Cochin, Paris, France.

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Insuline
- Insulinorésistance
- Métabolisme

Correspondance :**Professeur Jean Girard**

Institut Cochin, Département Endocrinologie,
Métabolisme et Cancer,
Faculté de Médecine Cochin,
Université René Descartes,
24, rue du Faubourg Saint-Jacques,
F-75674 Paris cedex 14
girard@cochin.inserm.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2

Introduction

Le diabète de type 2 se caractérise par deux défauts essentiels : 1) un état d'insulinorésistance et, 2) un défaut de la sécrétion du pancréas endocrine caractérisé par a) l'incapacité de la cellule β à compenser la résistance à l'insuline en augmentant son insulinosécrétion et, b) une hypersécrétion de glucagon. Les défauts de la sécrétion du pancréas endocrine sont traités dans les chapitres suivants par P.-J. Guillausseau et al. [1] et B. Gaborit et al. [2] et ne seront donc pas discutés dans ce chapitre.

L'insulinorésistance se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cibles, en particulier le foie, et les muscles squelettiques. Dans des cas excessivement rares, la résistance à l'insuline est due à une réduction drastique de la quantité de ses récepteurs liée à une mutation génétique (Lépréchaunisme, Syndrome d'insulinorésistance de type A, Syndrome de Rabson-Mendenhall) entraînant des insulinorésistances très sévères. Dans la très grande majorité des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise. Elle est souvent une conséquence directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations chroniquement élevées de glucose et d'acides gras libres (gluco-lipotoxicité). Des travaux récents ont démontré que d'autres facteurs pourraient aussi être très importants, impliquant les communications inter-organes ayant pour média-

teurs des hormones et des cytokines inflammatoires et l'activation des voies de transduction du stress intracellulaire.

Surcharge métabolique du foie et des muscles squelettiques et insulinorésistance

Le diabétique de type 2 est chroniquement exposé à des concentrations élevées d'acides gras. Chez le diabétique de type 2, le tissu adipeux est résistant à l'action de l'insuline et ceci se traduit par une libération accrue d'acides gras. Les diabétiques de type 2 sont exposés à des concentrations élevées d'acides gras tout au long de la journée. Les acides gras libérés dans le plasma par le tissu adipeux sont véhiculés jusqu'au foie et aux muscles squelettiques. Ils sont captés par ces tissus et transformés en acyl-CoA, puis ils sont oxydés dans la mitochondrie pour générer de l'énergie (ATP). Les acyl-CoA, lorsqu'ils sont en grand excès, peuvent aussi générer des métabolites, qui s'accumulent dans le foie et les muscles squelettiques à cause de la diminution de leur oxydation dans la mitochondrie. Les acyl-CoA issus de l'estérification des acides gras sont alors dirigés préférentiellement vers la synthèse de diacylglycerols (DAG), de céramides et de triglycérides. Dans le foie, l'insuline continue à stimuler la lipogenèse, même lorsqu'il existe une insulinorésistance, et il y a une accumulation de malonyl-CoA

dérivé du métabolisme du glucose. Le malonyl-CoA est à la fois un précurseur de la lipogénèse et un puissant inhibiteur allostérique de la CPT-1 (*Carnitine palmitoyltransferase 1*), l'enzyme limitante de l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne [3]. De plus, l'insuline inhibe les effets du co-activateur PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activator receptor- γ coactivator-1 α*), qui contrôle l'expression des enzymes de la β -oxydation [4]. Cet effet de l'insuline persiste, même lorsqu'il existe une insulinorésistance. Ceci aboutit à une stéatose et à une intolérance au glucose. Des expériences réalisées chez les rongeurs, ont montré que l'inhibition de la voie d'estérification des acyl-CoA se traduit par une diminution de la concentration de DAG et de malonyl-CoA, une augmentation de l'oxydation des acides gras et la disparition de l'insulinorésistance [5]. De même, l'inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des céramides, réduit également l'insulinorésistance induite par l'excès d'acides gras [6]. Chez les diabétiques de type 2 obèses, soumis à un régime hypocalorique pauvre en graisses, une modeste perte de poids est observée (8 kg) avec une réduction de la stéatose hépatique, une restauration de l'insulinosensibilité hépatique, mais sans disparition de la stéatose musculaire [7]. Un grand nombre d'arguments laissent penser qu'une déficience de l'oxydation mitochondriale des acides gras et qu'une orientation des acyl-CoA vers la voie d'estérification est à l'origine du développement de l'insulinorésistance hépatique (Figure 1) [8].

Comme dans le foie, l'accumulation intramusculaire de métabolites des lipides, comme les acyl-CoA, le DAG et les céramides est corrélée à la concentration de triglycérides et à l'insulinorésistance [6, 9, 10]. Là encore, l'inhibition de la synthèse des céramides réduit l'insulinorésistance induite par l'excès d'acides gras [6]. Des études récentes ont suggéré que des métabolites issus de l'oxydation mitochondriale des lipides pourraient avoir un rôle clé plutôt que la diversion des lipides dans la voie biosynthétique [11]. L'exposition chronique des muscles à un excès de lipides induit une augmentation de l'expression des gènes de l'oxydation des acides gras (et

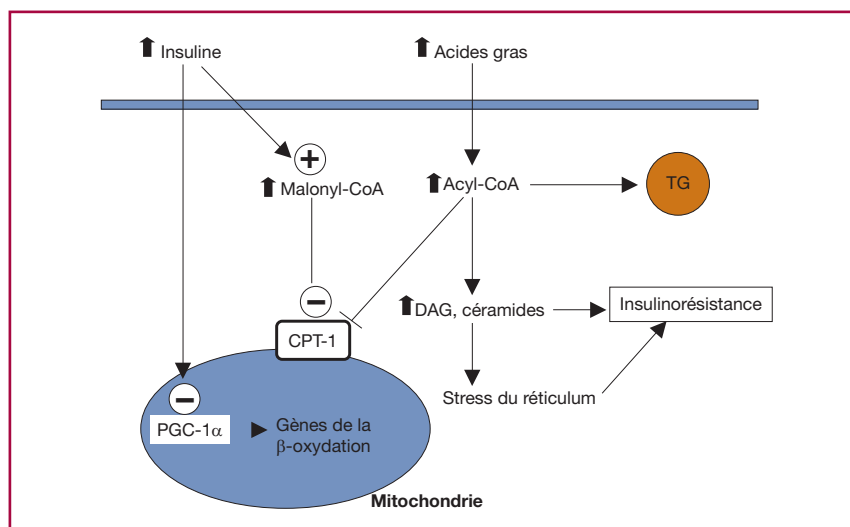


Figure 1 : Effets d'une exposition chronique à un excès d'acides gras sur l'insulinorésistance hépatique.

CPT-1 : *Carnitine palmitoyltransferase 1* ; **DAG :** *diacylglycerols* ; **PGC-1 α :** *Peroxisome proliferator-activator receptor- γ coactivator-1 α* ; **TG :** Triglycérides

non une diminution comme dans le foie) [11, 12]. Cette induction n'est pas associée à une augmentation des voies métaboliques en aval (cycle de Krebs et phosphorylation oxydative), ce qui conduit à une β -oxydation incomplète et à l'accumulation d'acylcarnitines [11, 12]. Les intermédiaires de l'oxydation mitochondriale des acides gras s'accumuleraient dans la mitochondrie et entraîneraient un stress et une insulinorésistance. L'insulinorésistance musculaire s'accompagne d'anomalies morphologiques des mitochondries et d'une diminution des capacités de phosphorylation oxydative [12-16]. Ainsi, la surcharge du métabolisme par l'apport excessif de substrats serait suffisante pour élaborer un signal de détresse qui entraînerait une insulinorésistance musculaire (Figure 2).

Adipokines et insulinorésistance

Comme nous venons de le voir, le tissu adipeux joue un rôle clé dans le développement de l'insulinorésistance parce que sa capacité à stocker l'excès de lipides peut devenir saturée lors de l'obésité, conduisant à l'accumulation anormale de lipides dans d'autres tissus, en particulier le foie et les muscle squelettique (grais-

ses ectopiques). De plus, le tissu adipeux, lorsqu'il est hypertrophié, comme chez les obèses diabétiques produit des adipokines, comme la leptine, l'adiponectine, la *retinol binding protein-4* (RBP-4), la résistine et des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF- α (*Tumor necrosis factor- α*) [17, 18]. La leptine et l'adiponectine ont été classées comme « anti-diabétogéniques », en se basant sur leurs capacités à diminuer la synthèse de triglycérides, d'augmenter la β -oxydation et d'augmenter la sensibilité à l'insuline dans le muscle et le foie. Lors de l'obésité, la leptinémie est augmentée et l'adiponectinémie est diminuée, confirmant que l'obésité est un état de résistance à la leptine. La conséquence de l'absence de tissu adipeux souligne la nécessité d'une action normale de l'insuline sur le tissu adipeux pour l'homéostasie glucidique. Les rongeurs dépourvus de tissu adipeux (lipoatrophiques) présentent une résistance sévère à l'insuline au niveau du foie et des muscles et ont une accumulation ectopique de graisse dans ces tissus [19, 20]. La transplantation d'un tissu adipeux normal chez ces souris restaure leur insulinosensibilité et fait disparaître la stéatose hépatique et musculaire [21]. La leptine a un rôle crucial dans ces phénomènes car la perfusion de leptine améliore la sensibi-

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

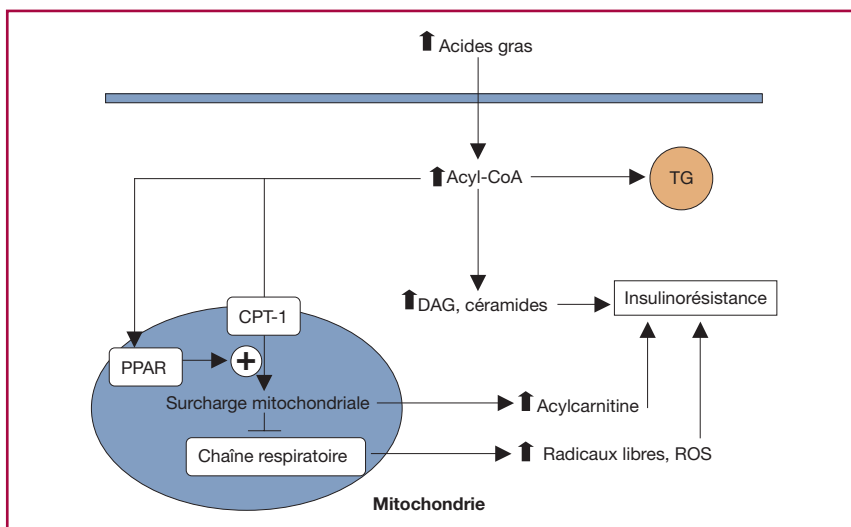


Figure 2 : Effets d'une exposition chronique à un excès d'acides gras sur l'insulinorésistance musculaire.

CPT-1 : Carnitine palmitoyltransferase 1 ; **DAG :** diacylglycerols ; **PPAR :** Peroxisome proliferator-activator ; **ROS :** Reactive oxygen species ; **TG :** Triglycérides

lité à l'insuline des souris lipoatrophiques [22], alors que la transplantation d'un tissu adipeux de souris déficientes en leptine (*ob/ob*) reste sans effet [23]. Chez les patients lipoatrophiques, la leptine restaure aussi l'insulinosensibilité [24]. La capacité du tissu adipeux de produire des facteurs contrôlant le dialogue inter-organes dépend de leur état métabolique. Les souris dépourvues de GLUT4 dans le tissu adipeux présentent une résistance à l'insuline dans le foie et le tissu adipeux [25]. La résistance à l'action de l'insuline n'est présente que *in vivo*. Les tissus isolés sont normalement sensibles à l'insuline. Ceci implique la sécrétion *in vivo* d'une hormone, la RBP-4. La concentration de RBP-4 est augmentée chez les souris dépourvues de GLUT4 dans le tissu adipeux et la perfusion de RBP-4 à des souris normales entraîne une insulinorésistance [26].

La communication inter-organes conduisant à l'insulinorésistance peut aussi avoir une composante inflammatoire [27]. On sait depuis très longtemps que l'aspirine à forte doses corrige l'insulinorésistance et le diabète [28, 29]. La consommation d'une alimentation riche en lipides, ou l'obésité, entraîne une activation du facteur de transcription NF- κ B et de ses cibles moléculaires dans le foie. L'aspirine supprime l'activité du NF- κ B.

La surexpression d'une IKK β (*NF- κ B-activating kinase*) constitutivement active dans le foie entraîne une insulinorésistance dans le foie et les muscles et un diabète. L'administration d'un régime riche en lipides, ou la surexpression d'IKK β , augmente la production d'IL-6, d'IL-1 et de TNF- α par le foie. La neutralisation d'IL-6 chez la souris sous régime hyperlipidique restaure partiellement la sensibilité à l'insuline [30]. La délétion d'IKK β dans le foie protège contre l'insulinorésistance hépatique induite par le régime hyperlipidique, alors que l'insulinorésistance persiste dans les muscles et le tissu adipeux [31].

Voies de signalisation normale de l'insuline

Quelle est la connexion entre accumulation de métabolites dérivés des lipides, la sécrétion de cytokines et la voie de signalisation de l'insuline ? Ceci nécessite de faire un bref rappel des voies normales de signalisation de l'insuline.

L'insuline a de nombreuses fonctions incluant la stimulation du transport de nutriments (glucose et acides gras) dans la cellule, la régulation de l'expression des gènes, la modification de l'activité de nombreuses enzymes et la régulation du

métabolisme énergétique *via* son action sur l'hypothalamus. Ces fonctions de l'insuline sont exercées *via* l'action sur de nombreux tissus cibles et plusieurs cascades de signalisations intracellulaires. Pour agir, l'insuline se lie à un récepteur membranaire. Ce récepteur comporte une sous-unité alpha extracellulaire qui lie l'insuline et qui est couplé à une sous-unité bêta transmembranaire qui déclenche la signalisation intracellulaire. La liaison de l'insuline à la sous-unité alpha entraîne un changement de conformation de la sous-unité bêta qui est alors autophosphorylée sur des résidus tyrosine et acquiert une activité enzymatique tyrosine kinase. Le récepteur de l'insuline « activé » phosphoryle alors des substrats intracellulaires, les IRSs (*Insulin Receptor Substrates*). Les IRSs phosphorylées sur des résidus tyrosine interagissent alors avec la sous-unité régulatrice (p85) d'une enzyme membranaire, la PI 3-kinase (*Phosphatidy Inositol 3 Kinase*), pour déclencher *via* sa sous-unité catalytique (p110), l'hydrolyse de lipides membranaires, les phosphoinositides PIP2. Elle génère en particulier des phosphoinositides (PIP3) qui interagissent avec une protéine kinase membranaire, la PDK (*phosphatidylinositol-dependent kinase*). Cette dernière phosphoryle alors une autre protéine kinase Akt/PKB (*Protéine Kinase B*) sur des résidus sérine qui quitte alors la membrane cellulaire et va phosphoryler d'autres protéines sur des résidus sérines à l'intérieur de la cellule. Au niveau des muscles, ces protéines phosphorylées sont impliquées dans la stimulation du transport de glucose, la synthèse de glycogène, la synthèse protéique, l'expression des gènes, etc. Au niveau du foie, l'insuline inhibe la production de glucose et dans le tissu adipeux l'insuline inhibe la lipolyse.

Comment l'excès d'acides gras et de cytokines interfère-t-il avec la signalisation insulinaire ?

Les médiateurs lipidiques qui s'accumulent dans le foie et les muscles squelettiques (DAG, céramides) activent les membres de la famille de la protéine kinase C (PKC). Ces PKC phosphorylent

le substrat du récepteur de l'insuline (IRS) sur des résidus sérine et empêchent ainsi l'insuline de phosphoryler IRS sur des résidus tyrosine. Ceci a pour effet d'empêcher l'interaction de l'IRS avec la PI-3 kinase et la voie intracellulaire de signalisation de l'insuline est diminuée, entraînant une réduction du transport de glucose et de la synthèse de glycogène dans le muscle, une augmentation de la production de glucose par le foie et une lipolyse accrue au niveau du tissu adipeux [32]. La stéatose hépatique est associée à une accumulation de DAG et à l'activation de la PKC- ϵ [33, 34]. D'ailleurs la réduction de la PKC- ϵ est suffisante pour normaliser la sensibilité hépatique à l'insuline induite par la consommation d'aliments riches en lipides [35]. Dans le muscle, la PKC- θ semble être l'isoforme impliquée dans l'insulinorésistance induite par l'excès de lipides [36, 37]. Enfin, des observations récentes suggèrent que l'excès de lipides entraîne un stress du réticulum endoplasmique entraînant l'activation de JNK (*Jun kinase*) qui phosphoryle l'IRS sur des sérines [38]. L'insulinorésistance induite par l'excès de lipides semble être contrôlée en partie par l'induction d'un stress du réticulum endoplasmique et par le stress de la réponse inflammatoire (Figure 3). Les cytokines libérées par le tissu adipeux activent également des protéines kinases qui phosphorylent le substrat du récepteur de l'insuline (IRS) sur des résidus sérine et réduisent ainsi la cascade de signalisation de l'insuline (Figure 4). Ainsi, excès d'acides gras et cytokines induisent une insulinorésistance par des mécanismes assez semblables, bien que n'empruntant ni les mêmes voies de signalisation, ni les mêmes protéines kinases.

Références

- [1] Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Ambonville C, Kervokian JP. Insulinosécrétion et diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques 2008;2:S21-S24.
- [2] Gaborit B, Yazigi A, Andreevii F. Rôles physiologiques du glucagon et des incrétines. Implications dans la physiopathologie du diabète de type 2. Médecine des maladies Métaboliques 2008;2:S25-S30.
- [3] McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:7-18.

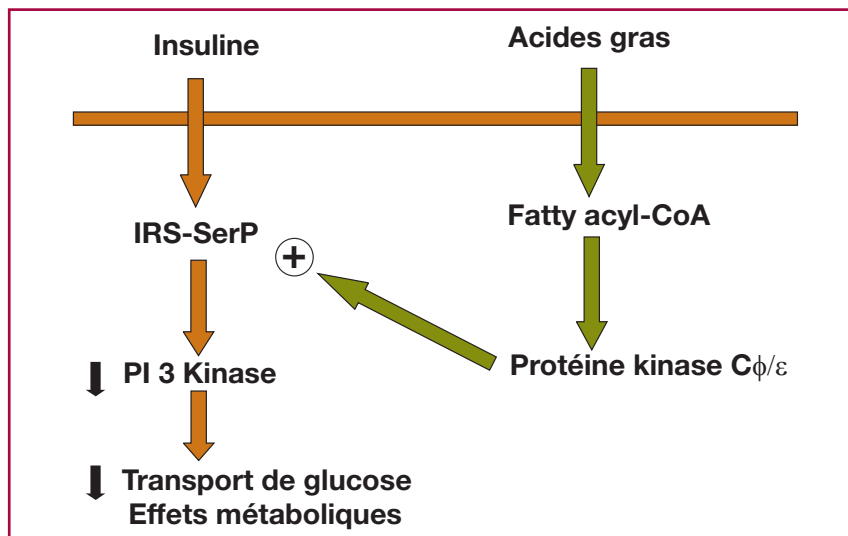


Figure 3 : Mécanisme de l'insulinorésistance induite par l'excès d'acides gras. IRS SerP : *Insulin receptor substrates* phosphorylés sur des résidus sérines ; PI 3-kinase : *Phosphatidyl inositol 3 kinase*

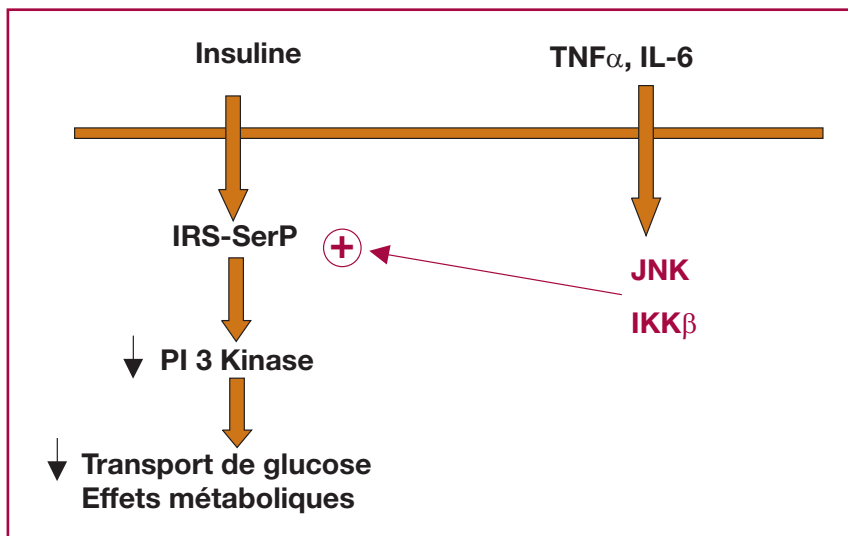


Figure 4 : Mécanisme de l'insulinorésistance induite par les adipocytokines. IL-6 : Interleukine 6 ; IKK β : *Inhibitor of kappa B kinase* β ; IRS SerP : *Insulin receptor substrates* phosphorylés sur des résidus sérines ; JNK : *Jun kinase* ; PI 3-kinase : *Phosphatidyl inositol 3 kinase* ; TNF- α : *Tumor necrosis factor*- α

[4] Li X, Monks B, Ge Q, Birnbaum MJ. Akt/PKB regulates hepatic metabolism by directly inhibiting PGC-1 α transcription coactivator. Nature 2007;447:1012-6.

[5] Savage DB, Choi CS, Samuel VT, et al. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. J Clin Invest 2006;116:817-24.

[6] Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glu-

cocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell Metab 2007;5:167-79.

[7] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2005;54:603-8.

[8] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. Physiol Rev 2007;87:507-20.

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

Points importants

L'insulinorésistance observée chez le diabétique de type 2 résulte à la fois d'un apport excessif d'acides gras et de cytokines aux tissus cibles de l'insuline, le foie et les muscles squelettiques. Ces molécules inhibent la voie de signalisation de l'insuline dans ces deux tissus en activant des protéines kinases qui phosphorylent le substrat du récepteur de l'insuline (IRS) sur des résidus sérines, empêchant ainsi la propagation de la cascade de signalisation de l'insuline et la stimulation du transport et du métabolisme du glucose.

- [9] Hulver MW, Berggren JR, Cortright RN, et al. Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E741-7.
- [10] Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
- [11] Muoio DM, Newgard CB. Obesity-related derangements in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem* 2006;75:367-401.
- [12] Koves TR, Li P, An J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1alpha-mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency. *J Biol Chem* 2005;280:33588-98.
- [13] Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:8-14.
- [14] Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8466-71.
- [15] Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, et al. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003;34:267-73.
- [16] Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2944-50.
- [17] Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006;27:762-78.
- [18] Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007;48:1253-62.
- [19] Reitman ML, Gavrilova O. A-ZIP/F-1 mice lacking white fat: a model for understanding lipotrophic diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 (Suppl.4):S11-4.
- [20] Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000;105:271-8.
- [21] Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-6.
- [22] Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 2001;50:1440-8.
- [23] Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T, et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipotrophy. *Diabetes* 2002;51:2727-33.
- [24] Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002;346:570-8.
- [25] Abel ED, Peroni O, Kim JK, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001;409:729-33.
- [26] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005;436:356-62.
- [27] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2003;113:1805-12.
- [28] Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001;293:1673-7.
- [29] Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest* 2001;108:437-46.
- [30] Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183-90.
- [31] Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11:191-8.
- [32] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85-96.
- [33] Nagle CA, An J, Shiota M, et al. Hepatic overexpression of glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 in rats causes insulin resistance. *J Biol Chem* 2007;282:14807-15.
- [34] Hammond LE, Neschen S, Romanelli AJ, et al. Mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase-1 is essential in liver for the metabolism of excess acyl-CoAs. *J Biol Chem* 2005;280:25629-36.
- [35] Samuel VT, Liu ZX, Wang A, et al. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2007;117:739-45.
- [36] Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999;48:1270-4.
- [37] Kim JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, et al. PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2004;114:823-7.
- [38] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457-61.



**P.-J. Guillausseau, T. Meas, M. Virally,
M. Laloi-Michelin, C. Ambonville,
J.-P. Kevorkian**

Service de Médecine B, Hôpital Lariboisière,
APHP, Paris.
Université Paris 7 Denis-Diderot, Paris, France.

Insulinosécrétion et diabète de type 2

Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle, conséquence d'un déficit de l'insulinosécrétion génétiquement transmis ou acquis *in utero*, révélé par une diminution de l'insulinosensibilité, liée au vieillissement, à l'excès pondéral et à la sédentarité. En résulte une hyperglycémie chronique, par réduction du captage du glucose et production glucosée hépatique excessive et/ou inappropriée. Les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples : perte de la pulsativité de la sécrétion basale, du pic précoce après glucose intraveineux, insulinopénie basale et stimulée, hypersécrétion de prohormones, réduction progressive avec le temps. La séquence des événements qui conduisent au diabète est actuellement mieux connue. Chez des sujets qui ont une fonction β -insulaire normale, toute augmentation des besoins en insuline est compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion, ce qui permet de garder une glycémie normale. Chez les sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule β à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie puis à un diabète. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de l'agression radicalaire, conséquence de la glucotoxicité et de la lipotoxicité. Une réduction de la masse β -cellulaire a été mise en évidence chez les patients atteints de diabète de type 2, avec une augmentation de l'apoptose des cellules β , non compensée par une augmentation de la néogenèse.

Correspondance :

Professeur Pierre-Jean Guillausseau
Hôpital Lariboisière, AP-HP,
Service de Médecine B
2, rue Ambroise-Paré,
F-75475 Paris cedex 10, France
pierre-jean.guillausseau@lrp.aphp.fr

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Physiopathologie
- Génétique
- Environnement
- Insulinosécrétion
- Pro-insuline
- Réduction de la masse β -cellulaire
- Apoptose
- Radicaux libres
- Revue générale

Le diabète de type 2 (DT2) est la conséquence d'un déficit de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. Pour maintenir la glycémie dans les étroites limites physiologiques, la cellule β doit ajuster sa sécrétion au niveau de la demande de l'organisme, modulée en partie par le degré d'insulinosensibilité. C'est le phénomène de compensation de l'insulinorésistance par la cellule β . Un déficit de l'insulinosécrétion apparaît tôt dans le DT2, au stade de l'hyperglycémie modérée (ou non diabétique) à jeun et de l'intolérance au glucose. Son origine est héréditaire (attestée par l'hypo-insulinémie de sujets normoglycémiques mais parents au premier degré de DT2), et/ou congénitale. Une fois l'hyperglycémie installée, l'insulinosécrétion décline avec le temps du fait de la glucotoxicité et de la lipotoxicité.

Des altérations fonctionnelles multiples de l'insulinosécrétion, regroupées sous le terme de dysfonction insulaire, ont été décrites dans le DT2, et comportent des anomalies de la pulsativité et de la cinétique de l'insulinosécrétion, des anomalies qualitatives et quantitatives, avec une aggravation du déficit avec le temps. Les altérations lésionnelles comprennent la perte des cellules β et la réduction de la masse β -insulaire.

Altérations fonctionnelles de l'insulinosécrétion

Anomalies de la pulsativité

L'insuline, comme de nombreuses hormones, est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics toutes

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

les 5 à 10 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes, toutes les 60 à 120 minutes [1]. Si l'on inhibe expérimentalement l'insulinosécrétion endogène chez des non diabétiques par une perfusion de somatostatine, l'administration d'insuline exogène selon un mode pulsatile est plus efficace pour contrôler la glycémie que son administration continue [2]. La plus faible efficacité de l'administration continue est liée à la *down-regulation* des récepteurs membranaires de l'insuline. La libération pulsatile de l'insuline est liée à des oscillations des concentrations intracytosoliques de Ca^{2+} qui contrôlent l'exocytose des grains d'insuline [1]. La disparition du caractère oscillatoire pourrait avoir un effet délétère pour l'îlot [3], des concentrations intracytosoliques élevées de manière prolongée en Ca^{2+} entraînant le déclenchement de signaux d'apoptose [1]. Le *pace-maker* β -cellulaire est profondément altéré dans le DT2, avec une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline [1]. Ces anomalies sont déjà présentes aux stades initiaux de la maladie [4-6].

Anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion

Chez les sujets normoglycémiques, l'insulinosécrétion stimulée par l'administration intraveineuse de glucose revêt un aspect biphasique, avec une première phase (ou pic précoce) qui s'inscrit de manière abrupte 3 à 5 min après le début de la stimulation et dure 10 min, suivie d'une deuxième phase ou phase tardive, marquée par une ascension plus lente et progressive de l'insulinémie, et qui dure le temps de la perfusion de glucose. Dans le DT2 [7, 8], en fait dès que la glycémie à jeun excède 1,15 g/l [9], la première phase de l'insulinosécrétion est abolie (Figure 1). La phase tardive est réduite et retardée. Le pic précoce de l'insulinosécrétion a un rôle pivot dans le passage de l'état de jeûne à l'état nourri, car il inhibe la production glucosée hépatique [10, 11], supprime la lipolyse [11], et prépare les cellules cibles à l'action de l'insuline [12]. Comme la disparition de la pulsativité, la perte du pic précoce est présente tôt au cours de la maladie, dans l'intolérance au glucose [8, 13] (Figure 1), et chez les parents au premier degré de

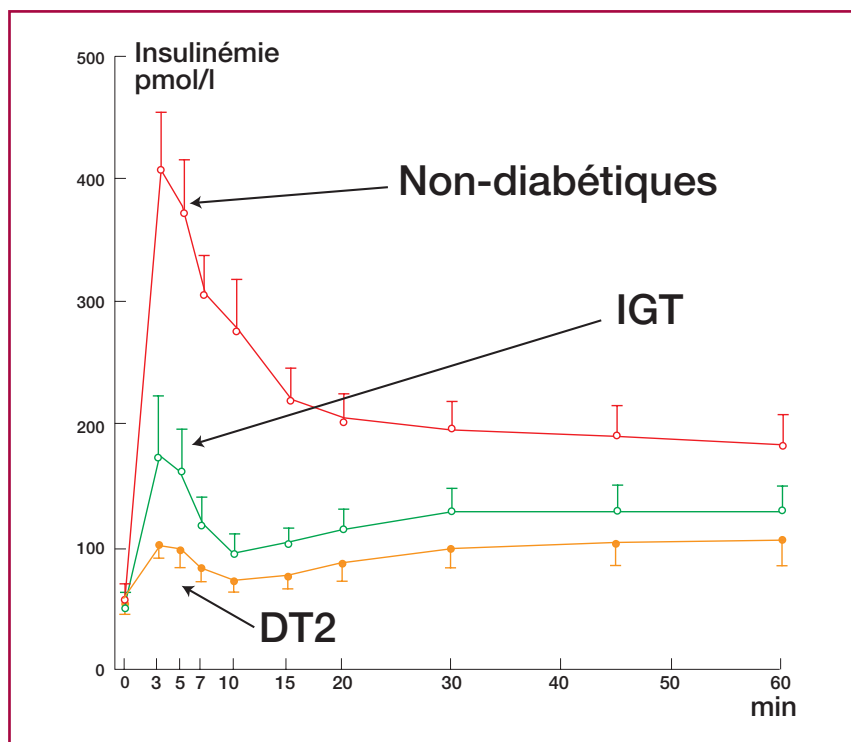


Figure 1 : Phase précoce de l'insulinosécrétion après glucose intraveineux chez des non-diabétiques, des intolérants au glucose (IGT) et des diabétiques de type 2 (DT2) [8].

DT2 encore normoglycémiques [14]. Elle marque un risque élevé d'évolution vers le DT2.

Anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion

Les patients atteints de DT2 ont une insulino-pénie franche à l'état basal et après charge en glucose (Figure 2) [15, 16], qu'ils soient de poids normal ou obèses [15]. Le dosage spécifique de l'insuline et de ses précurseurs par méthode immunoradiométrique a permis de montrer sans ambiguïté le déficit en valeur absolue de l'insulinosécrétion au cours du DT2. Il existe en outre une libération excessive de pro-insuline et de pro-insuline clivée en 32-33 et en 64-65, qui représentent 40 % des peptides sécrétés par la cellule β (5 % chez les non diabétiques) (Figure 3) [17]. Ces peptides de faible activité biologique, « croisent » avec l'insuline avec le dosage radio-immunologique initialement utilisé, et ont fait croire à tort à une « hyperinsulinémie » dans le DT2. La sécrétion excessive de prohormones est précoce, observée dès l'intolérance

au glucose et le diabète gestationnel. Elle semble spécifique du DT2, car elle est absente des états d'insulinorésistance primitive avec hyperinsulinémie réactionnelle (obésité, hépatopathies).

Évolution des altérations de l'insulinosécrétion

Altérations de l'insulinosécrétion lors de l'apparition du diabète

Des études longitudinales, évaluant la phase précoce de l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité, ont montré que l'altération de ces deux paramètres étaient prédictives de l'apparition d'un DT2 [18, 19], les anomalies de l'insulinosécrétion semblant être les anomalies « originelles » du DT2 [20, 21]. Le passage d'une tolérance au glucose normale à un diabète est associé à une détérioration progressive de la phase précoce de l'insulinosécrétion [19]. Chez des indiens Pimas, suivis pendant cinq ans, la non-adaptation de la phase précoce à la diminution de l'insulinosensibilité liée à

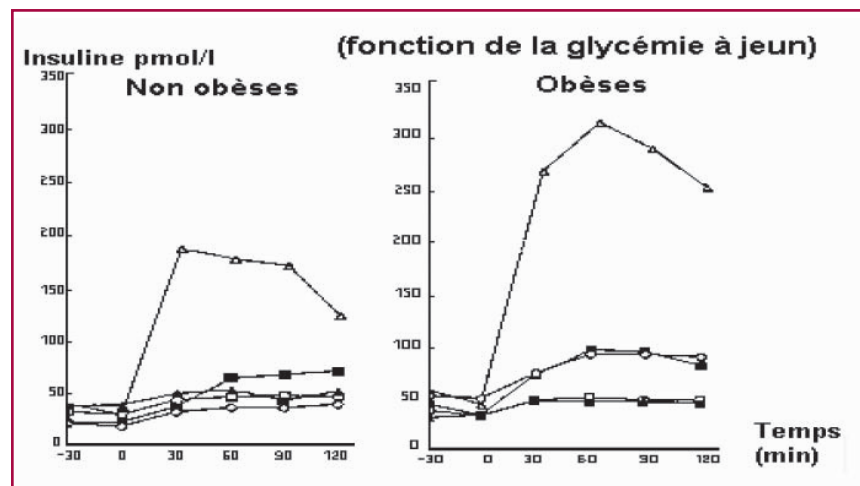


Figure 2 : Étude de l'insulinémie par dosage immunoradiométrique (IRMA) après charge orale en glucose chez des témoins et des diabétiques de type 2 (groupes selon la glycémie à jeun). Courbes de gauche : poids normal ; courbes de droite : obèses [17].

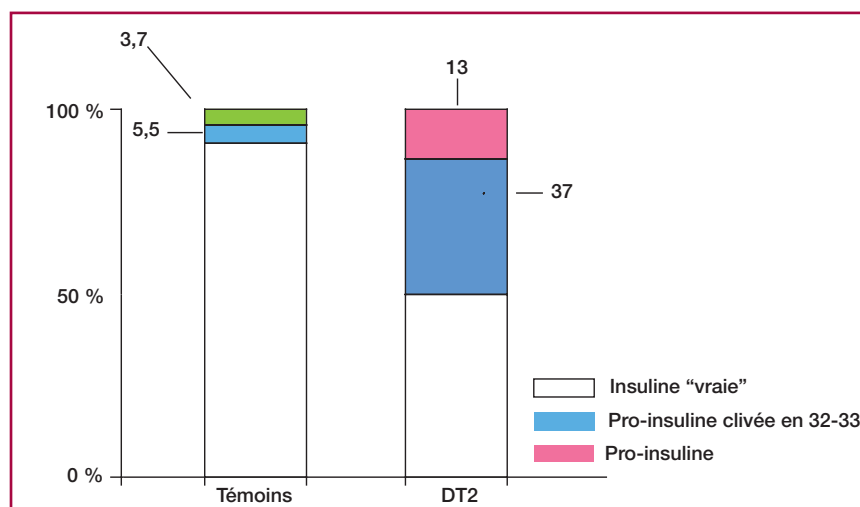


Figure 3 : Proportion anormalement élevée de pro-insuline et de pro-peptides (pro-insuline clivée en 32-33) dans le DT2 (colonne de droite) vs des témoins non diabétiques (colonne de gauche) [17].

une prise de poids distingue les patients qui deviennent diabétiques de ceux qui gardent une tolérance au glucose normale. Des conclusions identiques peuvent être tirées d'une étude au long cours (7-9 ans), menée chez des parents normoglycémiques de DT2 [22].

Évolution avec le temps des anomalies de l'insulinosécrétion au cours du DT2

Une réduction graduelle de l'insulinosécrétion caractérise le DT2. Des études

longitudinales de cohortes ont objectivé cette réduction, alors que l'insulinosensibilité restait stable [23, 24]. Chez les patients de l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) du groupe témoin traité par régime, la capacité résiduelle d'insulinosécrétion est réduite de 50 % à l'inclusion, et s'abaisse de 15 % en moyenne au cours des six années suivantes (*Figure 4*) [23]. Si l'on postule que la décroissance de l'insulinosécrétion du DT2 est linéaire (ce qui n'est vérifié que sur cette période de six ans), le début

réel du diabète peut être estimé remonter à 10 ans avant le diagnostic, et le passage à l'insulino-requérance estimé à 10 à 12 ans après celui-ci. Ces données suggèrent que la mort progressive des cellules β s'étend sur 20 à 25 ans dans le DT2. L'extrapolation au début réel du DT2 est confortée par une étude qui a calculé la date de début du DT2 selon l'état rétinien lors du diagnostic [25].

Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion avec le temps, notamment la glucotoxicité [26] et la lipotoxicité [27]. Le rôle de la glycation avancée des protéines (AGE), dont celle du promoteur du gène de l'insuline [28] et celui des dépôts d'amyline dans les îlots, ont été avancés. Le plus plausible est un effet toxique sur les cellules β des radicaux libres produits en excès et insuffisamment dégradés au cours du DT2 et de l'apoptose des cellules β qui en résulte [29, 30]. La production mitochondriale d'ions superoxydes induite par l'hyperglycémie active l'UCP2 (*uncoupling protein 2*, ou protéine découplante 2), avec pour conséquences la diminution du rapport intracytosolique ATP/ADP et celle de l'insulinosécrétion en réponse au glucose [31]. Les cellules β diabétiques sont en effet caractérisées par leur réponse réduite de l'insulinosécrétion au glucose, par la diminution de l'ATP et du rapport ATP/ADP intracytosoliques, par l'hyperpolarisation anormale de la membrane mitochondriale, associées à une hyperexpression d'UCP2, des complexes I et V de la chaîne respiratoire, et à des concentrations élevées d'un marqueur du stress oxydant, la nitrotyrosine [32].

Là réside donc probablement l'explication de la réduction de la masse des cellules β observée dans le DT2.

Références

- [1] Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:179-91.
- [2] Paolisso G, Scheen AJ, Giugliano D, et al. Pulsatile insulin delivery has greater metabolic effects than continuous hormone administration in man: importance of pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:607-15.
- [3] Trump BF, Berezsky IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J* 1995;9:219-28.
- [4] Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

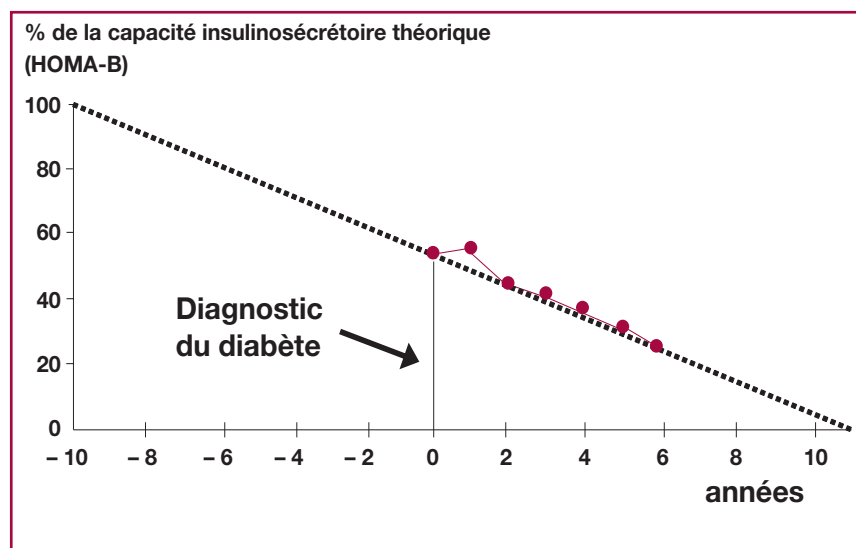


Figure 4 : Évolution de l'insulinosécrétion dans le DT2. Seule la partie de la droite entre T0 (diagnostic du diabète) et T6 ans est documentée [23].

Conclusion

Les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples dans le DT2. Elles associent des anomalies de la pulsatilité, avec diminution et/ou disparition du caractère oscillatoire de la sécrétion d'insuline, des anomalies de la cinétique de la sécrétion avec perte du pic précoce, des anomalies quantitatives avec insulino-pénie et qualitatives avec un taux anormalement élevé de pro-insuline et pro-peptides. Enfin, le DT2 est également associé à une réduction graduelle avec le temps de la sécrétion d'insuline, ainsi qu'à une réduction de la masse β -cellulaire.

insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.

[5] O'Meara NM, Sturis J, Van Cauter EV, Polonsky KS. Lack of control of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;92:262-71.

[6] O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318:1225-30.

[7] Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1967;55:278-304.

[8] Yoneda H, Ikegami H, Yamamoto Y, et al. Analysis of early-phase insulin responses in nonobese subjects with mild glucose intolerance. *Diabetes Care* 1992;15:1517-21.

[9] Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222-9.

[10] Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol* 1989;257:E241-6.

[11] Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996;98:741-9.

[12] Getty L, Hamilton-Wessler M, Ader M, Dea MK, Bergman RN. Biphasic insulin secretion during intravenous glucose tolerance test promotes optimal interstitial insulin profile. *Diabetes* 1999;47:1941-7.

[13] Ratzmann KP, Schulz B, Heinke P, Michaelis D. Quantitative and qualitative changes in the early insulin response to glucose in subjects with

impaired carbohydrate tolerance. *Diabetes Care* 1981;4:85-91.

[14] Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-43.

[15] Temple RC, Carrington CA, Luzio SD, et al. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:293-5.

[16] Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:313-20.

[17] Temple RC, Clark PMS, Nagi DK, et al. Radioimmunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990;32:689-93.

[18] Lundgren H, Bengtsson C, Blohm G, Lapidus L, Waldenstrom J. Fasting serum insulin and early insulin response as risk determinants for developing diabetes. *Diabet Med* 1990;7:407-13.

[19] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.

[20] O'Rahilly SP, Nugent Z, Rudenski AS, et al. Beta cell dysfunction, rather than insulin insensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes. *Lancet* 1986;2:360-4.

[21] Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 1995;273:1855-61.

[22] Cnop M, Vidal J, Hull RL, et al. Progressive loss of β -cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:677-82.

[23] UK Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.

[24] Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-6.

[25] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.

[26] Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-30.

[27] Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;18:863-70.

[28] Matsuoka T, Kajimoto Y, Wataka H, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen-species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest* 1997;99:144-50.

[29] Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N, Wada R, Hanyu C, Yagihashi S. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islets of Japanese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:85-96.

[30] Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, et al. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β -cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003;112:1831-42.

[31] Chan CB, Saleh MC, Koskhin V, Wheeler MB. Uncoupling protein 2 and islet function. *Diabetes* 2004;53:S136-42.

[32] Anello M, Lupi R, Spampinato D, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005;48:282-9.



B. Gaborit¹, A. Yazigi², F. Andreelli²

¹ Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, CHU La Timone, Marseille, France.

² Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, AP-HP, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France.

Mots-clés

- Glucagon
- Diabète de type 2
- GLP-1
- Incrétines

Rôles physiologiques du glucagon et des incrétines. Implications dans la physiopathologie du diabète de type 2

Introduction

Le glucagon est une hormone fondamentale dont le rôle est crucial dans certaines circonstances, comme l'adaptation à la vie extra-utérine, lors du jeûne et l'exercice physique. Le glucagon n'est pas seulement l'hormone qui a des effets opposés à ceux de l'insuline dans le foie. En effet, le glucagon agit sur de nombreux tissus comme l'adipocyte, la cellule β -pancréatique, le cœur, le système nerveux central et le rein. En outre, le glucagon est issu de la maturation du proglucagon dont le clivage va également produire des hormones aux rôles métaboliques essentiels, les incrétines.

Le glucagon

Étapes clés de la découverte du glucagon

L'histoire du glucagon débute avec la découverte de l'insuline. En 1921, F. Banting et C. Best, testant les effets de leur extrait pancréatique chez le chien pancréatectomisé total, observèrent que l'effet hypoglycémiant de leur extrait était précédé d'une discrète élévation de la glycémie basale [1]. Ils émirent l'hypothèse que cet effet était lié à une libération d'épinéphrine [2]. Il a fallu attendre 1953 pour obtenir la purification et la cristallisation du glucagon [2]. Enfin, l'équipe de Unger, à Dallas (États-Unis), a pu mettre au point un dosage radio-immunologique du glucagon quelques

mois après celui de l'insuline, ce qui permit de débiter l'analyse des propriétés physiologiques du glucagon [3].

Biosynthèse et maturation du glucagon

Le gène du glucagon humain, situé sur le chromosome 2, est constitué de 6 exons et 5 introns [2]. Ce gène, exprimé dans les cellules α de l'îlot de Langerhans et les cellules L intestinales, code pour une prohormone de 180 acides aminés (ou préproglucagon) qui contient le glucagon et d'autres peptides, dont la libération va dépendre de la maturation de la prohormone en fonction du type cellulaire. La maturation complète du proglucagon peut théoriquement aboutir à six peptides différents : le *glucagon-related pancreatic peptide* (GRPP), le glucagon (29 acides aminés), le *glucagon-like peptide I* (GLP-I, 37 acides aminés), le *glucagon-like peptide II* (GLP-II, 35 acides aminés) et deux peptides intermédiaires (IP-I, 6 acides aminés ; IP-II, 13 acides aminés) qui séparent respectivement le glucagon du GLP-I et le GLP-I du GLP-II (*Figure 1*). Dans les cellules α du pancréas, la maturation de la prohormone conduit à la production préférentielle de glucagon et de GRPP. Dans l'intestin, la maturation qui a lieu dans les cellules L conduit à la production préférentielle de GLP-I [(1-37) -, (7-37) - et (7-36) -amide], GLP-II et IP-II, alors que le glucagon reste dans le fragment non mûré du proglucagon, la glicentine. Cette dernière sera elle-même clivée en GRPP et oxyntomoduline.

Correspondance :

Professeur Fabrizio Andreelli

Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition, AP-HP, CHU Bichat-Claude-Bernard, 46, Rue Henri-Huchard, F-75877 Paris cedex 18. fabrizio.andreelli@bch.aphp.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2008 - Suppl. 1

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

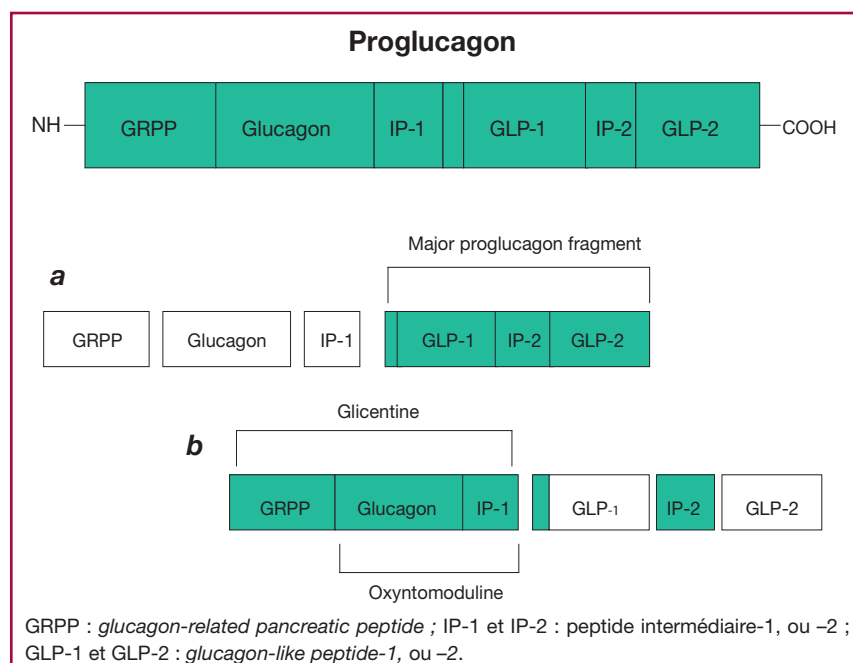


Figure 1 : Maturation du proglucagon.

Facteurs et situations qui contrôlent la sécrétion de glucagon

La sécrétion de glucagon par les cellules α pancréatiques est favorisée dans de nombreuses circonstances [2], parmi lesquelles : l'hypoglycémie (induite par l'insuline, associée au jeûne ou à l'exercice musculaire intense), les repas riches en acides aminés, l'augmentation du tonus sympathique (exercice musculaire et stress) et la stimulation du tonus vagal (qui participe à l'effet des repas riches en acides aminés). Les facteurs qui inhibent la sécrétion de glucagon sont : l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie (qui inhibe la transcription du gène du glucagon et l'exocytose du glucagon mûré), la concentration élevée en acides gras et la somatostatine. L'action du glucagon débute très tôt dans la vie. En effet, une augmentation de la sécrétion de glucagon associée à une diminution de la sécrétion de l'insuline est constatée peu après la naissance dans de nombreuses espèces. Ceci est dû à la transition d'un régime intra-utérin riche en glucides/pauvre en lipides vers un régime pauvre en glucides/riche en lipides lors de la lactation [4]. Le glucagon est une hor-

monie critique pour maintenir la normoglycémie dans des conditions physiologiques, comme l'adaptation à la vie extra-utérine, le jeûne et l'exercice physique. L'ensemble des effets que nous allons décrire (mobilisation du glycogène hépatique, stimulation de la cétogenèse, activité lipolytique) fait du glucagon l'hormone du besoin énergétique.

Mode d'action du glucagon

Cibles cellulaires du glucagon et mode d'action

Les cibles cellulaires principales du glucagon sont l'hépatocyte, l'adipocyte, la cellule β -pancréatique, l'hypothalamus, le cœur et le rein [5]. Le glucagon exerce son action par un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à l'adénylate cyclase *via* une protéine G activatrice [6]. La liaison du glucagon sur son récepteur s'accompagne d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique - AMPc - (*via* l'adénylate cyclase) et de calcium (celle-ci serait liée à la modification d'activité des canaux calciques membranaires par le glucagon lui-même - ou par le miniglucagon, qui est un produit de la maturation du glucagon à la surface des cellules) [5]. Chaque molécule d'AMPc active une molécule

de protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle des cibles cellulaires spécifiques, en particulier enzymatiques. Par ce mécanisme, le glucagon régule à court terme les voies métaboliques. Un faible nombre de PKA transloque vers le noyau où la PKA phosphoryle les CERB (*cAMP response element binding protein*). Les CREB phosphorylés se lient à l'ADN dans des sites CRE (*cAMP response element*) (TGACGTCA), permettant au glucagon de réguler sur le long terme l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme (par exemple des gènes codants pour des enzymes impliquées dans la néoglycogénèse dans l'hépatocyte). Les travaux de l'équipe de D. Bataille ont montré que le glucagon, une fois libéré dans la circulation, pouvait poursuivre sa maturation à la surface des cellules cibles qui possèdent une protéase (*miniglucagon-generating endopeptidase*) qui clive le glucagon au niveau d'un site dibasique (Arg¹⁷-Arg¹⁸) [7]. Le fragment COOH terminal ainsi obtenu, dénommé miniglucagon (ou glucagon 19-29), a un récepteur couplé à une protéine G différent de celui du glucagon et module la concentration intracellulaire de calcium (pompes à calcium ou canaux calciques voltage-dépendant selon les cellules cibles).

Actions physiologiques du glucagon dans le foie

L'hépatocyte est une cible majeure du glucagon puisque le foie est le premier organe traversé par l'hormone *via* la veine porte. L'effet principal du glucagon sur le foie est d'augmenter la production hépatique de glucose en inhibant la synthèse de glycogène et en stimulant la glycogénolyse et la néoglycogénèse. La régulation de ces voies par le glucagon est complexe. La protéine kinase A, médiateur des effets du glucagon, phosphoryle et active la fructose-2,6-diphosphatase qui hydrolyse le fructose-2,6-diphosphate dont la concentration diminue, ce qui favorise la néoglycogénèse [8]. D'autre part, le glucagon inhibe l'activité de la *L-pyruvate kinase* (L-PK) ce qui participe à la diminution de la glycolyse et à l'augmentation du flux néoglycogénique. Enfin, à plus long terme, le glucagon inhibe la transcription du gène de la L-PK et augmente celle de la PEPCCK, alors que

l'insuline a l'effet inverse [9]. L'insuline antagonise les effets du glucagon en accélérant la dégradation de l'AMPc (un stimulus de l'expression de la PEPCK) par une phosphodiesterase insuline-dépendante [4]. Le glucagon favorise la glycogénolyse en initiant (via la PKA) une cascade de phosphorylations qui activent deux enzymes clés de la glycogénolyse, la phosphorylase kinase puis la glycogène-phosphorylase [10]. D'autre part, le glucagon inhibe la synthèse de glycogène en phosphorylant (et donc en inhibant) la glycogène-synthétase. Enfin, le glucagon stimule la cétogenèse [11]. Ainsi, le glucagon permet à l'organisme en situation de restriction calorique de disposer de corps cétoniques, substrats énergétiques essentiels à la survie. En effet, de nombreux organes sont capables d'utiliser les corps cétoniques afin de couvrir leurs besoins énergétiques (muscles squelettiques, cerveau).

La régulation de la glycémie est très fine, permettant sa stabilité en période de consommation de glucose par les tissus et en période de jeûne. La régulation de la glycémie résulte de la balance entre la consommation de glucose par les tissus et sa production par le foie. Chez l'homme, la production hépatique de glucose (PHG) est estimée par la méthodologie des traceurs à 2 mg/kg/min le matin en période post-absorptive. Les éléments qui régulent la PHG sont : la glycémie elle-même (lorsque la glycémie s'élève, la PHG diminue et *vice versa*), le ratio insuline/glucagon (le glucagon augmente la PHG, alors que l'insuline la diminue) et le système nerveux (balance sympathique et parasympathique régulée entre autre par la concentration intraportale de glucose). De faibles variations de glucagonémie modifient profondément la PHG, comme cela a été confirmé par l'équipe de Cherrington chez le chien (Figure 2) [12]. Ceci explique que le glucagon (comme l'insuline) participe à la régulation instantanée de la PHG. Parmi ses actions, le glucagon est une hormone fondamentale de lutte contre l'hypoglycémie.

Actions physiologiques du glucagon dans l'adipocyte

Par la hausse intra-adipocytaire d'AMPc, le glucagon active la PKA qui phospho-

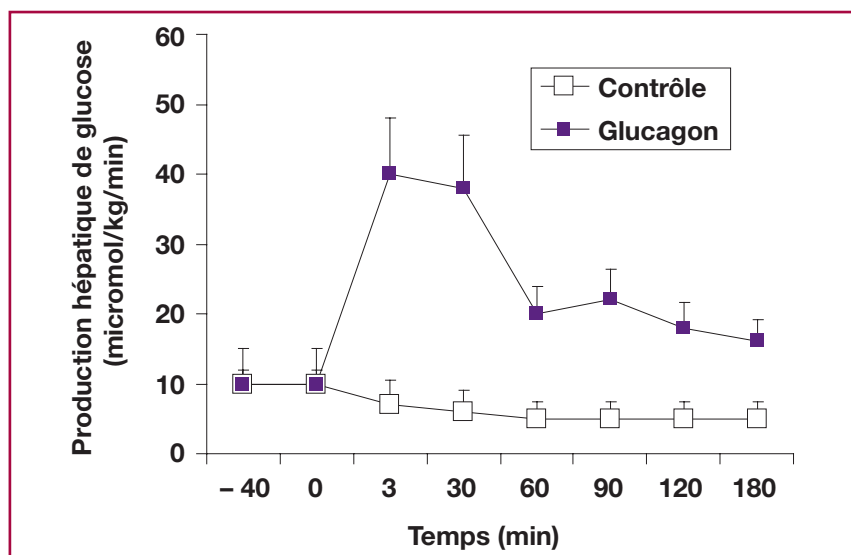


Figure 2 : Effets d'une perfusion de glucagon dans la veine porte sur la production hépatique de glucose chez le chien après une nuit de jeûne. Les sécrétions endogènes d'insuline et de glucagon sont inhibées par une perfusion de somatostatine. On constate que la production hépatique de glucose est très nettement augmentée pendant la perfusion de glucagon, comparée à celle obtenue avec une perfusion de sérum physiologique [12].

ryle et active la lipase hormono-sensible (HSL), enzyme clé de la lipolyse. L'insuline antagonise puissamment et rapidement cet effet, en stimulant l'activité de phosphodiesterases qui dégradent l'AMPc, bloquant ainsi les effets du glucagon. Le glucagon a une activité lipolytique certaine chez le rongeur et les oiseaux. Par contre, chez l'homme, si le glucagon a des effets lipolytiques sur des adipocytes *in vitro*, un tel effet *in vivo* reste controversé. L'équipe de Carlson a néanmoins montré, chez des volontaires sains, qu'une discrète hyperglucagonémie stimule le débit d'apparition plasmatique des acides gras et du glycérol suggérant bien des propriétés lipolytiques du glucagon [13].

Effets centraux du glucagon

Le glucagon est présent dans l'hypothalamus, et ses récepteurs sont localisés dans l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale. Le glucagon diminue à court terme le stress induit par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et stimule la libération hypothalamique de l'arginine vasopressine [14]. Après perfusion centrale, le glucagon supprime l'activité des neurones sensibles au glucose dans l'aire hypothalamique latérale par un méca-

nisme d'hyperpolarisation membranaire des neurones, alors que les neurones non sensibles au glucose ne sont pas affectés [15]. Cet effet s'accompagne d'une diminution de la prise alimentaire et d'une hyperglycémie périphérique.

Actions cardiaques du glucagon

Le glucagon a des effets chronotrope et inotrope positifs sur le myocarde. En médecine d'urgence, le glucagon est un traitement efficace du choc cardiogénique, de l'insuffisance cardiaque aiguë et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou d'antidépresseurs tricycliques. Les effets cardiaques du glucagon sont liés à l'augmentation intracellulaire en AMPc, qui à son tour régule par phosphorylation l'activité de canaux calciques cardiaques lents (de type L), directement ou par l'intermédiaire du miniglucagon [16].

Les incrétines

La sécrétion d'insuline est potentialisée par des hormones sécrétées par l'intestin au cours des repas, et dénommées incrétines. Les incrétines, auraient aussi

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

un potentiel effet sur la préservation de la masse cellulaire β -pancréatique. Les incrétino-mimétiques et les ralentisseurs de la dégradation des incrétines (inhibiteurs de la *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4) sont de nouvelles classes thérapeutiques qui pourraient offrir un meilleur contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2, en améliorant et/ou en préservant l'insulinosécrétion, mais également en inhibant la sécrétion de glucagon.

Découverte des incrétines

En 1906, Moore a proposé que certains facteurs produits par la muqueuse intestinale en réponse à l'ingestion de nutriments puissent stimuler la sécrétion d'insuline et ainsi diminuer la glycémie. Le terme « incrétines » a alors été utilisé pour décrire ces facteurs intestinaux [17], et celui d'« effet incrétine » a été utilisé pour décrire l'observation selon laquelle une quantité de glucose administrée par voie orale entraîne une réponse insulino-sécrétoire plus grande que la même quantité administrée par voie intraveineuse [18]. Cet effet représente environ 50 à 70 % de l'insuline sécrétée en situation d'absorption de nutriments.

La première incrétine a été isolée en 1973 à partir d'extraits d'intestins de porcs et a été nommée *Gastric inhibitory polypeptide* (GIP), compte tenu de sa capacité, à dose pharmacologique, à inhiber les sécrétions acides gastriques [19]. Elle a par la suite été rebaptisée *Glucose dependent insulinotropic polypeptide* après la mise en évidence de son action stimulatrice de la sécrétion d'insuline à doses physiologiques. Des études ultérieures d'immuno-neutralisation, réalisées *in vivo* et *in vitro* sur des rats, ont révélé que l'exclusion du GIP n'éliminait pas totalement l'effet « incrétine ». De plus, il avait été constaté que certaines résections intestinales chez l'homme étaient associées à une diminution de l'activité incrétine malgré une préservation du taux circulant de GIP [20]. Ceci suggérait fortement l'existence d'autres incrétines que le GIP. La découverte en 1984 de la seconde incrétine dénommée *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) est issue du clonage et du séquençage du gène du proglucagon [21]. En effet, en plus du glucagon, le gène du proglucagon code pour deux peptides analogues

du glucagon, désignés comme le GLP-1 et le GLP-2, et sécrétés par les cellules L-intestinales.

À ce jour, seules deux hormones, le GIP et le GLP-1, entrent dans la définition stricte d'« hormone incrétine » chez l'homme et participent de manière équivalente à l'effet incrétine. Nous nous focaliserons sur le GLP-1.

Biologie des incrétines

Le GLP-1 est produit, dans les cellules L de l'iléon distal, par un mécanisme de clivage protéolytique différentiel de la molécule de proglucagon [22]. Les deux formes de GLP-1 sécrétée après ingestion de nutriments, GLP-1 (7-37) et GLP-1 (7-36) amide, diffèrent d'un acide aminé et présentent une activité identique, *via* le même récepteur. Cependant, le GLP-1 (7-36) amide représente 80 % des formes circulantes de GLP-1.

Sécrétion et métabolisme des incrétines

Seule l'administration orale (et non parentérale) de nutriments glucidiques et lipidiques stimule la sécrétion d'incrétine chez l'humain. De plus, leur action dépend de la concentration plasmatique en glucose, la sécrétion d'incrétines étant en effet inhibée lorsque la glycémie descend en dessous de 0,55 g/l. Ceci a une importance capitale en thérapeutique car, contrairement aux sulfamides hypoglycémiantes, les incrétino-mimétiques ne peuvent pas stimuler l'insulinosécrétion en cas d'hypoglycémie, ce qui confère à ces molécules une sécurité d'emploi importante.

L'ingestion d'un repas, particulièrement riche en glucides et en acides gras, est le premier stimulus physiologique de la sécrétion du GLP-1. Celle-ci se produit de manière très rapide et selon un mode biphasique, comprenant un premier pic précoce, de 10 à 15 minutes (surtout dépendant de la stimulation générale du nerf vague lors de la digestion), puis une seconde phase plus longue, de 30 à 60 minutes (surtout déterminée par une stimulation directe des cellules L par les nutriments) [22]. La demi-vie du GLP-1 actif est de moins de 2 minutes en raison d'une rapide inactivation par une protéase ubiquitaire, la *dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4 ou CD26) [23]. La DPP-4 est largement exprimée dans les tissus,

incluant le rein, les poumons, les surrénales, le foie, les intestins, la rate le pancréas et les surfaces endothéliales, et notamment les vaisseaux de la muqueuse intestinale, ce qui la met en première position pour l'inactivation du GLP-1 tout juste sécrété. Par conséquent, chez des sujets sains ou diabétiques, une administration parentérale de GLP-1 est métabolisée en moins de 30 minutes en son substrat inactif, le GLP-1 (9-36) amide. Enfin, l'élimination du GLP-1 se fait pour majeure partie par voie rénale, impliquant des mécanismes de filtration glomérulaire et d'excrétion tubulaire. Ainsi la concentration de métabolite du GLP-1 inactif est augmentée chez le sujet insuffisant rénal, à l'inverse de la concentration de GLP-1 actif, qui reste identique au sujet sain [22].

Actions pancréatiques du GLP-1

Au niveau des cellules β -pancréatiques, le GLP-1 se lie à des récepteurs (GLP-1R) à 7 domaines transmembranaires spécifiques, couplé à l'activation d'une adénylate cyclase et à la production d'AMPc [22]. L'importance physiologique du GLP-1 a été démontrée par l'existence d'une intolérance au glucose chez les souris KO pour le gène du récepteur au GLP-1 [22]. Après la liaison sur GLP-1 à son récepteur GLP-1R, l'augmentation de l'AMPc intracellulaire stimule l'exocytose des granules d'insuline. De cette manière, le GLP-1 stimule l'insulinosécrétion après la prise alimentaire, limitant les excursions glycémiques postprandiales. Ces effets ne se produisent que lorsque les taux de glucose ambiants sont élevés. Une fois que la glycémie baisse, les taux d'insuline retournent à leurs valeurs initiales, même si les taux de GLP-1 demeurent élevés. Cette dépendance envers la glycémie laisse penser que l'utilisation du GLP-1 en monothérapie a peu de risque d'entraîner une hypoglycémie.

D'autre part, le GLP-1 inhibe les effets du glucagon (hormone hyperglycémiant), de manière directe (en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules α -pancréatiques) et de manière indirecte *via* la sécrétion d'insuline (qui inhibe la sécrétion de glucagon) [24]. Le GLP-1 permet ainsi de limiter la glycémie postprandiale, non seulement en augmentant l'insulinosécrétion, mais aussi grâce à la réduction de l'action hyperglycémiant du glucagon. Cet effet

est extrêmement intéressant dans le cadre du diabète de type 2 car ces patients, à l'insulinosécrétion défectueuse, présentent en plus une sécrétion exagérée de glucagon qui participe à leur déséquilibre glycémique (voir *infra*) [2].

Enfin, certaines études ont montré des effets favorables du GLP-1 sur l'expansion de la masse de cellules β pancréatiques, chez le rat sain et diabétique [25]. En effet, le GLP-1 inhibe les processus de destruction (apoptose) des cellules β -pancréatiques et stimule la différenciation et la maturation de progéniteurs cellulaires indifférenciés en cellules β différenciées et surtout fonctionnelles. Ces données obtenues chez l'animal n'ont pas été confirmées chez l'homme.

Actions extra-pancréatiques du GLP-1

Le GLP-1 a également un effet important sur d'autres fonctions physiologiques participant au maintien de l'homéostasie glucidique et énergétique. Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique, par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome [22]. Il s'en suit une diminution de la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'épithélium intestinal et donc une réduction des oscillations de la glycémie postprandiale. Au niveau central, le GLP-1 augmente la satiété par l'intermédiaire de récepteurs GLP-1R situés dans le système nerveux central qui modifient l'activité des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire [22]. Le GLP-1 améliore aussi la fonction myocardique et l'éjection systolique et diminue la pression diastolique du ventricule droit dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Il exerce ainsi une action cardioprotectrice au décours d'un accident ischémique myocardique [26]. Enfin, le GLP-1 participe à la régulation de la température corporelle, de la dépense énergétique, de la rétention hydrosodée et de la synthèse de certaines hormones hypophysaires [22].

Glucagon et incrétines dans la physiopathologie du diabète de type 2

De nombreux travaux ont montré que la sécrétion de glucagon est anormale chez

le sujet diabétique de type 2 (Figure 3) [27, 28]. La stimulation de la sécrétion de glucagon en réponse à l'arginine, à un repas riche en protéines ou à l'hypoglycémie insulémique, est supérieure à la normale. La suppression de la sécrétion de glucagon en réponse à l'hyperglycémie est inférieure à la normale. Le diabète de type 2 est donc associé à une hyperglucagonémie relative. Ces anomalies sont également retrouvées chez les sujets intolérants au glucose, suggérant que cette anomalie est très précoce et correspond à une altération profonde de la régulation de la cellule α du pancréas, dont les causes possibles sont : la réduction de l'insulinosécrétion et/ou un défaut intrinsèque de la reconnaissance du signal glucose dont l'origine n'est pas déterminée [29]. Comme l'insulinothérapie ne corrige pas les anomalies de la sécrétion de glucagon de la cellule β -pancréatique chez le diabétique de type 2, il est peu probable que la carence en insuline ou que la glucotoxicité soient en cause. Par contre, la sensibilité de la cellule α -pancréatique à l'insuline semble diminuée, privilégiant l'hypothèse que

la cellule α est une autre composante de la résistance à l'insuline [30]. Cette remarque est importante, car du fait de l'architecture de l'îlot pancréatique, le sang irriguant le contingent de cellules α est riche en insuline qui participe par ce biais à l'inhibition physiologique de la sécrétion de glucagon, en particulier lors des repas. De multiples anomalies peuvent ainsi participer à l'hyperglucagonémie du diabétique de type 2, dont les moindres sensibilités à l'hyperglycémie et/ou à l'insuline. L'hyperglucagonémie observée chez le diabétique de type 2 a des effets importants, car elle participe au maintien d'une production hépatique de glucose élevée, à la fois à jeun et en situation postprandiale. La réduction de l'hyperglucagonémie est une piste thérapeutique potentiellement importante. Les incrétines, et en particulier le GLP-1, réduisent la sécrétion de glucagon (sauf en situation d'hypoglycémie ce qui en assure une sécurité d'emploi importante). Il est maintenant clairement établi que les patients diabétiques de type 2 ont une sécrétion de GLP-1 réduite par rapport aux sujets non diabétiques [31], sans que

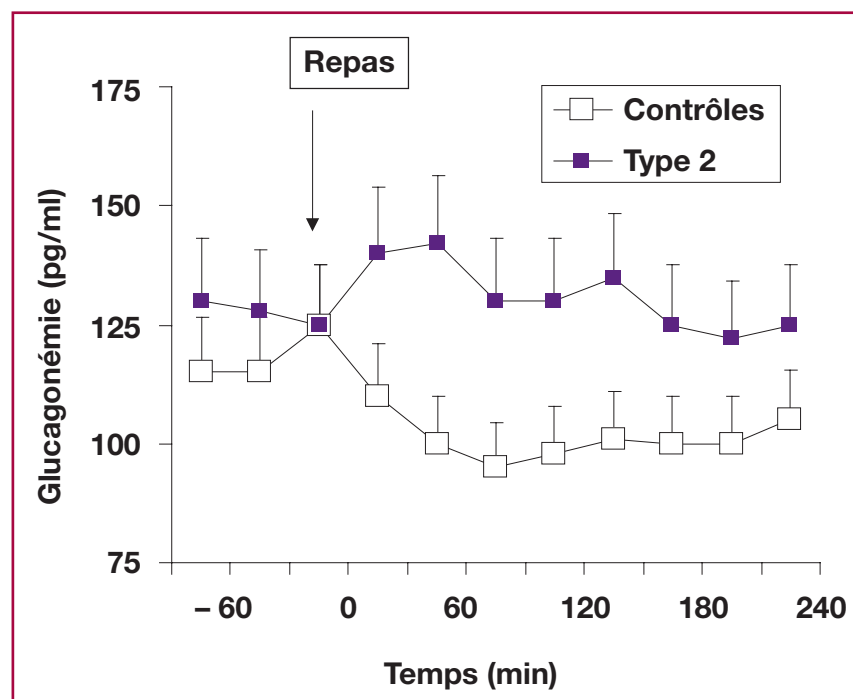


Figure 3 : Évolution de la glucagonémie après un repas riche en glucides chez des sujets témoins ($n = 14$) et des patients diabétiques de type 2 ($n = 12$). On constate l'absence d'inhibition de la sécrétion de glucagon dans la population diabétique de type 2 [28].

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

L'on en connait les mécanismes. La réduction de GLP-1 peut participer au développement et/ou au maintien de l'hyperglucagonémie du patient diabétique de type 2. L'obtention de concentrations sériques de niveau physiologique (en utilisant les inhibiteurs de DPP-4) ou pharmacologique (en utilisant des analogues) de GLP-1, est ainsi une piste thérapeutique intéressante chez le diabétique de type 2, en limitant l'hyperglucagonémie et ses effets sur la production hépatique de glucose.

Points importants

Le glucagon est une hormone fondamentale pour l'adaptation à l'hypoglycémie et à l'effort physique.

La sécrétion de glucagon est fortement inhibée par l'élévation de la glycémie et/ou de l'insulinémie (comme au cours du repas) et par le GLP-1.

Le glucagon augmente la production hépatique de glucose en stimulant la glycolyse.

Les diabétiques de type 2 ont une hyperglucagonémie relative, en partie expliquée par un déficit sécrétoire en GLP-1.

L'hyperglucagonémie contribue fortement au déséquilibre glycémique des patients diabétiques de type 2, en provoquant le maintien d'une production hépatique de glucose élevée.

La réduction de l'hyperglucagonémie, par les analogues de GLP-1 ou par les inhibiteurs de la DPP-IV, est une piste thérapeutique importante pour le contrôle métabolique du diabète de type 2.

Références

- [1] Foà PP. Changing concepts of glucagon: fifty years of research. In: *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications*. Lefèbvre PJ, Unger RH, editors. Oxford: Pergamon Press 1972. p.1-6.
- [2] Lefèbvre PJ. Glucagon and its family revisited. *Diabetes Care* 1995;18:715-30.
- [3] Unger RH, Eisentraut AM, McCall MS, Keller S, Lanz HC, Madison LL. Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;102:621-3.
- [4] Manganiello VC, Murata T, Taira M, Belfrage P, Degerman E. Diversity in cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme families. *Arch Biochem Biophys* 1995;322:1-13.
- [5] Sherwood NM, Krueckl SL, McRory JE. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily. *Endocr Rev* 2000;21:619-70.
- [6] Jelinek LJ, Lok S, Rosenberg GB, et al. Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 1993;259:1614-6.
- [7] Bataille D, Dalle S, Blache P, Bergeron F. Maturation post-traductionnelle du proglucagon: variations tissulaire et voies de régulation. In: *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu 1998*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 1998. p.127-40.
- [8] Unger RH, Orci L. Glucagon. In: *Joslin's diabetes mellitus*. Kahn CR, Weir GC, editors. Philadelphia: Lea & Fibiger 1994. p. 163-76.
- [9] Fougère F, Ferré P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002;366:377-91.
- [10] Bollen M, Keppens S, Stalmans W. Specific features of glycogen metabolism in the liver. *Biochem J* 1998;336:19-31.
- [11] McGarry JD, Foster DW. Glucagon and ketogenesis. In: *Glucagon I. Handbook of Experimental Pharmacology*. Lefèbvre PJ, editor. Berlin: Springer-Verlag 1983. p. 383-98.
- [12] Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver *in vivo*. *Diabetes* 1999;48:1198-214.
- [13] Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ. Regulation of free fatty acid metabolism by glucagon. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:11-5.
- [14] Nussdorfer GG, Bahçelioglu M, Neri G, Malendowicz LK. Secretin, glucagon, gastric inhibitory polypeptide, parathyroid hormone, and related peptides in the regulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Peptides* 2000;21:309-24.
- [15] Inokuchi A, Oomura Y, Shimizu N, Yamamoto T. Central action of glucagon in rat hypothalamus. *Am J Physiol* 1986;250:R120-6.
- [16] Pecker F, Pavoine C, Sauvadet A. Un regard nouveau sur le mode d'action du glucagon. In: *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu 1998*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 1998. p. 141-55.
- [17] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132: 2131-57.
- [18] Perley M, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967;46:1954-62.
- [19] Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:826-8.
- [20] Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer Jensen S. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:833-40.
- [21] Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983;302:716-8.
- [22] Kieffer TJ, Habener JF. The glucagons-like peptides. *Endocr Rev* 1999;25:876-913.
- [23] Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585-96.
- [24] Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. *Diabetes* 1997;46:785-91.
- [25] Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulate both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-6.
- [26] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagons-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
- [27] Lefèbvre PJ. Diabetes. Abnormal secretion of glucagon. In: Samols E, editor. *The endocrine pancreas*. New York: Raven Press 1991. p. 191-205.
- [28] Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med*. 1970;283:109-15.
- [29] Larsson H, Berglund G, Åhrén B. Glucose modulation of insulin and glucagon secretion is altered in impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1778-82.
- [30] Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995;38:992-7.
- [31] Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50: 609-13.



C. Magnan
 Université Paris 7 Denis Diderot,
 CNRS UMR 7059, Paris, France.

Mots-clés

- Plasticité du pancréas endocrine
- Adaptation
- Insulinorésistance
- Survie cellulaire

Masse β fonctionnelle dans le diabète de type 2

Introduction

Depuis quelques années, la notion de masse β fonctionnelle revêt une grande importance dans l'étude de l'étiologie du diabète de type 2 et dans la perspective du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pouvant préserver cette masse β fonctionnelle (en augmentant la fonctionnalité des cellules β déjà existantes et/ou en augmentant le nombre de cellules β fonctionnelles pour répondre à la demande accrue en insuline). En effet, face à l'insulinorésistance, la diminution progressive de la sécrétion d'insuline est un facteur majeur de la détérioration de l'homéostasie glucidique et de la mise en place de l'hyperglycémie permanente caractéristique du diabétique de type 2. De plus en plus de données indiquent que la baisse de la réponse insulino-sécrétoire au glucose est liée à un déficit fonctionnel de la cellule β mais aussi à un défaut de plasticité du pancréas endocrine – que l'on peut définir comme la capacité du pancréas endocrine à adapter la masse des cellules β en fonction de la demande insulino- et finalement à une diminution de la « masse β fonctionnelle », en partie liée à une importante apoptose.

La plasticité du pancréas endocrine, données expérimentales et cliniques

Comme l'illustre la *Figure 1*, la plasticité du pancréas endocrine est essentielle pour répondre de façon adaptée à une

demande accrue en insuline et maintenir ainsi un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique. Cette propriété est primordiale et peut-être considérée comme une régulation à long terme de la sécrétion d'insuline [1]. C'est le cas, par exemple lors de la gestation, situation pendant laquelle l'organisme maternel doit s'adapter à une baisse de la sensibilité des tissus à l'insuline [2]. Chez une ratte gestante, on observe une augmentation de 50 % de la masse des cellules β [2]. D'un point de vue pathologique, l'obésité non compliquée d'un diabète est également un exemple remarquable de plasticité du pancréas endocrine et d'augmentation de la masse β fonctionnelle (*Figure 1B*), grâce à laquelle l'homéostasie glucidique pourra être globalement maintenue malgré l'insulinorésistance marquée [2]. Ainsi, de plus en plus d'arguments convergents indiquent que le défaut de plasticité du pancréas pourrait contribuer à la détérioration progressive de la réponse insulino-sécrétoire au glucose et expliquerait, en partie, le développement d'un diabète chez les sujets obèses (*Figure 1C*).

La plasticité de la masse β fonctionnelle a été mise en évidence dans différents modèles expérimentaux [3]. Par exemple, lorsque l'on soumet des rats adultes non diabétiques à une hyperglycémie continue par une perfusion de glucose pendant 48 h, on observe, à l'arrêt de la perfusion, un doublement de la masse des cellules β pancréatiques qui s'accompagne d'un gain fonctionnel (meilleure réponse des cellules β à une nouvelle exposition au glucose, *Figure 2A et 2B*). Lorsque l'on réalise la même expérience chez des rats rendus au préalable modérément diabéti-

Correspondance :

Professeur Christophe Magnan, PhD
 Université Paris 7, CNRS UMR 7059,
 2 place Jussieu, F-75251 Paris cedex 05
christophe.magnan@univ-paris-diderot.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2008 - Suppl. 1

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

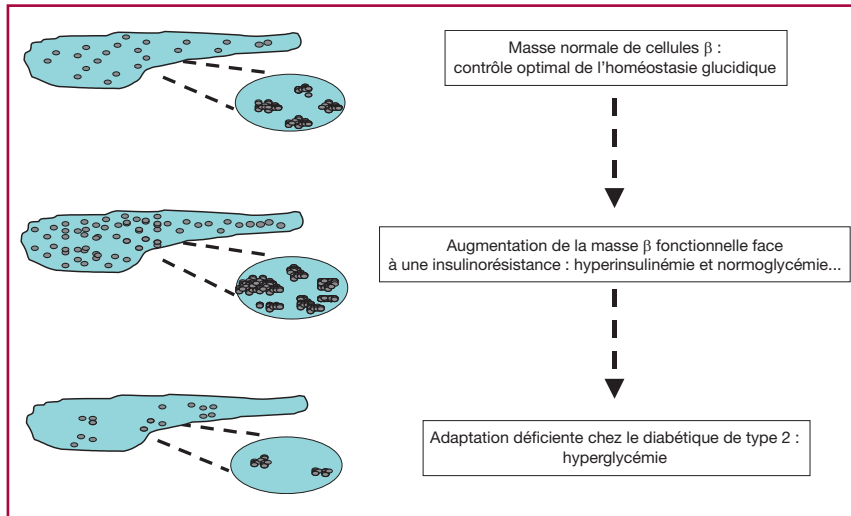


Figure 1 : La plasticité du pancréas endocrine : capacité à modifier la masse fonctionnelle des cellules β pour adapter la production d'insuline en fonction des demandes. Dans une situation d'insulino-résistance, on observe une augmentation de la masse fonctionnelle. Lorsque cette plasticité est déficiente, l'hyperglycémie chronique s'installe [12].

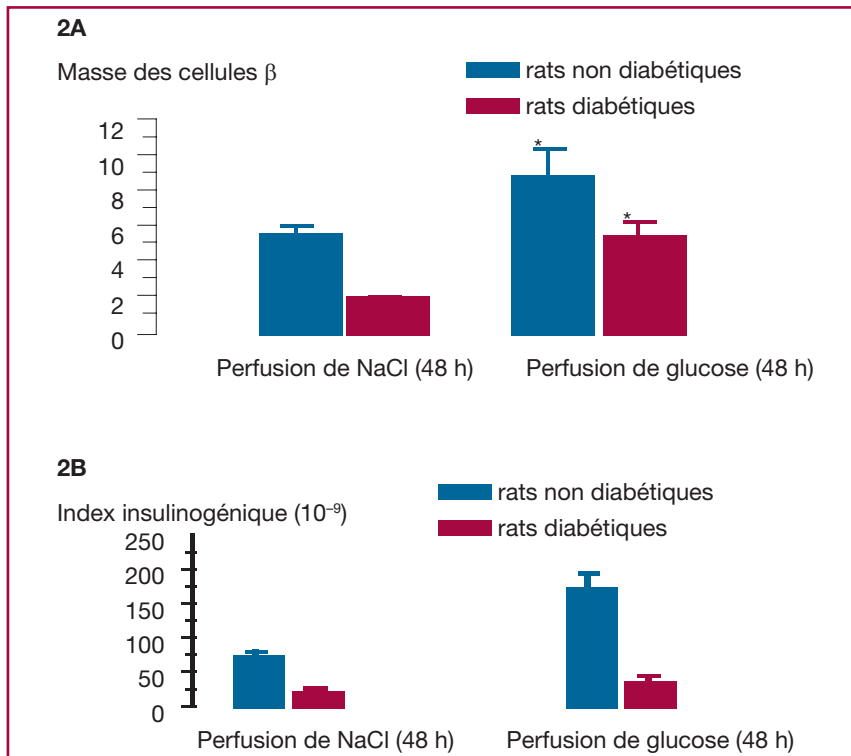


Figure 2 : Placitité du pancréas endocrine et masse β fonctionnelle : mise en évidence expérimentale [13].

2A. Une perfusion de glucose de 48 h induit une augmentation de la masse des cellules β pancréatique chez des rats non diabétiques ou modérément diabétiques, * $p < 0,05$ par rapport aux groupes NaCl correspondant.

2B. Mesure de l'index insulino-génique. L'augmentation de la masse des cellules β s'accompagne d'un gain fonctionnel chez les rats non diabétiques, alors qu'elle est sans effet chez les rats diabétiques. * $p < 0,05$ par rapport au groupe NaCl correspondant.

ques par l'injection d'une faible dose de streptozotocine (substance toxique pour les cellules β), la masse des cellules β est triplée chez ces rats (Figure 2A), mais sans aucun gain fonctionnel, mettant bien en lumière l'importance de la masse « fonctionnelle » (Figure 2B). Un autre modèle particulièrement étudié est le rat génétiquement obèse Zucker qui existe à l'état obèse non diabétique ou obèse diabétique. Chez ce dernier, la masse des cellules β pancréatiques est significativement diminuée par rapport aux individus obèses non diabétiques qui ont eux-mêmes une augmentation de leur masse β fonctionnelle par rapport aux individus minces, leur permettant ainsi un maintien de la normoglycémie malgré une insulino-résistance importante [4].

Comme chez l'animal, il est maintenant couramment admis qu'une baisse de la masse β est également observée secondairement à la mise en place de l'insulino-résistance chez le sujet diabétique de type 2 [5,6]. Par exemple, une étude réalisée sur 124 pancréas a respectivement montré une baisse de 63 % du volume relatif des cellules β (par rapport au pancréas exocrine) chez les individus obèses diabétiques et une augmentation d'environ 50 % de ce même paramètre chez les individus obèses non diabétiques par rapport aux individus minces non diabétiques [6]. Il est bien sûr important de noter que les études humaines sont essentiellement réalisées à partir d'autopsies et que l'on ne mesure donc pas la masse β « fonctionnelle », mais uniquement la masse β . Le développement de nouvelles molécules permettant de suivre - par imagerie - de façon longitudinale la masse β et idéalement la masse β fonctionnelle (pour cela il faudrait disposer d'un marqueur spécifique des cellules β fonctionnelles), est un enjeu majeur des prochaines années.

Mécanismes cellulaires permettant la régulation de la masse β

La Figure 3 présente les mécanismes impliqués dans la régulation de la masse β . Brièvement les variations (ou adaptations) de la masse β dépendent d'un équilibre subtil entre la production de nouvelles

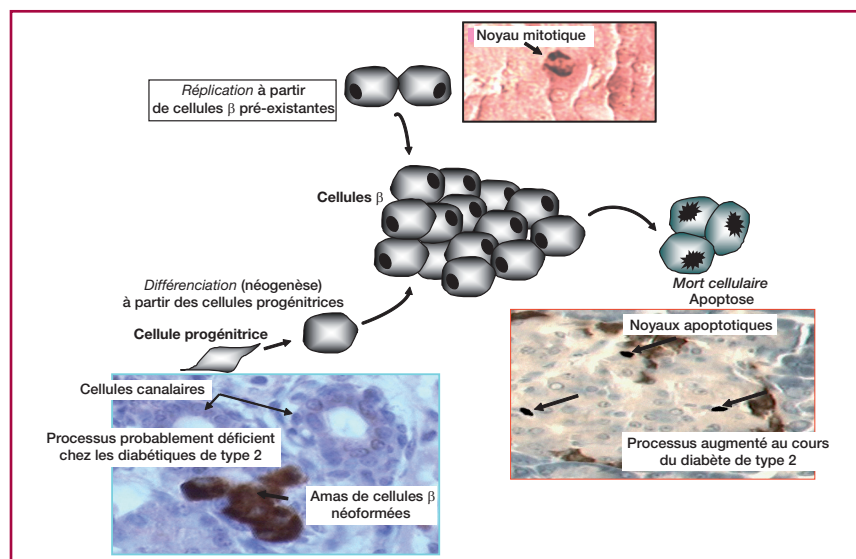


Figure 3 : Les mécanismes régulateurs de la masse des cellules β [3].

cellules, d'une part (soit par prolifération – réplication – de cellules β préexistantes et/ou par synthèse – néogenèse – de nouvelles cellules β à partir de cellules précurseurs) et la mort cellulaire par apoptose, d'autre part [7]. Les variations de taille des cellules (hypertrophie ou atrophie) participent aussi à la plasticité [7]. À titre indicatif, le taux de réplication des cellules β est $< 1\%$ par jour chez une souris adulte saine. Il est à noter que l'existence ou non d'une néogenèse chez l'adulte est encore âprement débattue. Depuis quelques années, on a identifié de plus en plus de molécules impliquées dans la régulation de la masse β (FoxM1, Pdx1, E2Fs, PKB/Akt...), qui sont autant de cibles thérapeutiques potentielles [7].

Chez le diabétique de type 2, c'est à la fois une augmentation de l'apoptose et un défaut de prolifération qui contribuerait majoritairement à la perte nette de cellules β et à la diminution de la masse β fonctionnelle. Les mécanismes précis concourant à cette situation sont encore mal connus. Selon l'hypothèse de la glucolipotoxicité, une dérégulation du métabolisme des acides gras en présence d'une hyperglycémie serait un facteur essentiel dans l'initiation de la dérégulation de la sécrétion d'insuline et de la mort cellulaire, notamment via la production de métabolites ayant un effet délétère sur le fonctionnement de la cellule β , tels que les céramides, le monoxyde d'azote via l'induction d'un stress

oxydant [8]. Ainsi, ce qui différencierait des cellules β de rats Zucker obèses non diabétiques par rapport aux obèses diabétiques serait justement une accumulation ectopique de triglycérides dans celles des obèses diabétiques [8]. Enfin, un « stress du réticulum endoplasmique » lié à une surproduction d'insuline en réponse à l'insulino-résistance, pourrait aussi contribuer à un dysfonctionnement de la cellule β et conduisant finalement à l'apoptose [9]. En effet, lorsque la synthèse d'insuline s'accélère, cela aboutit à des « accidents » de synthèse lors de la traduction des protéines et il existe tout un système de dégradation de ces protéines malformées. Mais lorsque le système s'emballé, un stress du réticulum endoplasmique apparaît avec, pour ultime conséquence, l'entrée en apoptose de la cellule β [9].

Incrétines et masse β fonctionnelle

Les trois incrétones majeures exerçant un effet insulino-trope dans des conditions physiologiques sont le GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*), le GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) et la CCK (*cholecystokinine*), qui agit également en tant que neurotransmetteur. Outre son effet insulino-trope puissant qui ne sera pas discuté ici, le GLP-1 - via sa liaison à son récepteur à sept domaines

transmembranaires - peut également contribuer à augmenter la survie des cellules β . Ainsi, l'effet chronique des agonistes du GLP-1, pourrait, en plus de stimuler la sécrétion d'insuline induite par le glucose, avoir également un effet régulateur à long terme en participant au maintien d'une masse β fonctionnelle. À titre d'exemple, il existe un modèle de souris KO ayant un défaut d'expression du récepteur au GIP et au GLP-1, la souris DIRKO (*Double Incretin Receptor Knock Out*). Ces souris présentent une diminution du nombre total d'îlots de Langerhans par rapport à des souris contrôles non mutées [10]. Les mécanismes moléculaires par lesquels le GLP-1 augmente la survie cellulaire ne sont pas encore complètement élucidés.

Il apparaît cependant que cet effet ferait intervenir l'activation de la protéine kinase A (PKA). Il existe également un mode d'action du GLP-1 indépendant de la PKA, mais qui serait plutôt impliqué dans les étapes distales de l'exocytose des vésicules d'insuline (via notamment la protéine cAMP-GEF, *cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor* ; également appelée EPAC (*Exchange protein activated by cAMP*)).

En ce qui concerne donc l'effet « PKA dépendant » du GLP-1 sur la survie cellulaire, il a été notamment mis en évidence dans de nombreuses études *in vitro*. Par exemple, il a été récemment rapporté que le GLP-1 prévenait la glucolipotoxicité induite sur des îlots humains exposés à des concentrations élevées de glucose et de palmitate [11]. Dans cette étude, l'effet protecteur du GLP-1 était dû à une stimulation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (Bcl2, protéine 2). De plus, les auteurs ont montré que l'effet du GLP-1 faisait également intervenir le facteur de transcription NF- κ B et une autre protéine kinase, PKB [11].

L'implication de la voie dépendante de la PKA dans le rôle protecteur du GLP-1 pour la survie des cellules β est illustrée par la Figure 4. En l'absence de GLP-1, la protéine CREB (*cAMP response-element binding protein*) est séquestrée dans le cytoplasme à la suite de son interaction avec la protéine TORC2 (*Transducer Of Regulated CREB activity 2*) et les protéines 14-3-3. L'interaction TORC2/CREB/14-3-3 est possible lorsque TORC2

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

est phosphorylée sous l'action d'une kinase particulière SIK2 (*Salt Inducible Kinase 2*). En présence de GLP-1, l'AMPc formé va pouvoir activer PKA. Or, SIK2 est un substrat de la PKA qui va l'inactiver (Figure 4). Dans ces conditions, l'interaction TORC2/14-3-3 n'est plus possible et le complexe TORC2/CREB peut alors gagner le noyau. De plus, CREB est aussi un substrat de la PKA. CREB ainsi phosphorylé et localisé dans le noyau pourra se lier à CRE (*cAMP Response Element*), séquence nucléotidique qui se retrouve sur tous les gènes capables de répondre à l'AMPc. Cela va induire la synthèse de molécules impliquées dans la survie cellulaire (Figure 4).

Conclusion

En conclusion, il est maintenant clairement établi que la masse β fonctionnelle est un élément majeur du contrôle de l'homéostasie glucidique. En effet, le nombre de cellules β doit pouvoir s'adapter en fonction de la demande de l'organisme en insuline (et notamment lors de situations d'insulinorésistances « physiologiques » comme la gestation ou « physiopathologiques » comme dans le cas de l'obésité). Il semble aussi démontré que cette baisse de la masse β fonctionnelle est un élément majeur de la dégradation du contrôle de l'homéostasie glucidique et de la mise en place de l'hyperglycémie permanente. Sur la base de données *in vivo* et *in vitro*, il a été montré que l'un des effets des incrétines sur la sécrétion d'insuline implique la survie des cellules β pancréatiques ; le développement de nouvelles molécules permettant d'agir sur ce paramètre est donc l'un des enjeux des prochaines années. Enfin, un autre challenge est le développement de molécules permettant de suivre de façon longitudinale l'évolution de la masse β , et plus précisément la masse β fonctionnelle, chez un patient obèse en phase prédiabétique, par exemple.

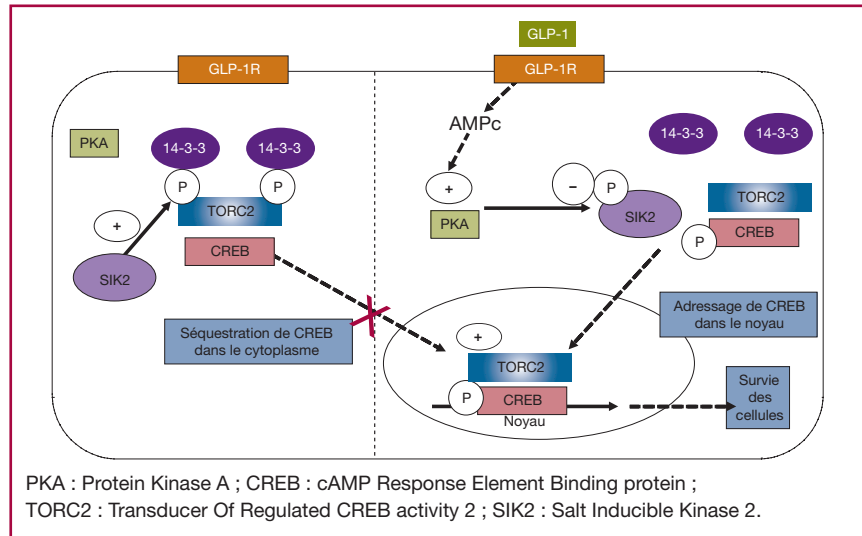


Figure 4 : Mécanismes d'action du GLP-1 dans le contrôle de la survie cellulaire via la voie AMPc. En absence d'AMPc, CREB est séquestré dans le cytoplasme à la suite de son interaction avec TORC2 et 14-3-3. Le complexe est formé grâce à la kinase SIK2. En présence d'AMPc et d'activation de la PKA, SIK2 est phosphorylé et inactivé. TORC2 ne pouvant plus être phosphorylé, il y a dissociation du complexe formé avec 14-3-3 et CREB (également phosphorylé par la PKA) peut gagner le noyau et y jouer son rôle transcriptionnel.

Points importants à retenir

La plasticité du pancréas endocrine est une adaptation à long terme de la sécrétion d'insuline en fonction des besoins de l'organisme permettant ainsi de maintenir l'homéostasie glucidique.

Derrière cette plasticité, se trouve la notion de masse β fonctionnelle, élément clé du bon fonctionnement du pancréas endocrine.

Un défaut d'adaptation de la masse β fonctionnelle contribuera irrémédiablement à la mise en place de l'hyperglycémie chronique.

Le maintien d'une masse β fonctionnelle chez le diabétique de type 2 (notamment via l'utilisation des incrétines) est un des enjeux des stratégies thérapeutiques actuelles et à venir.

Références

- [1] Cerasi E, Ktorza A. Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. *Med Sci (Paris)* 2007;23:885-94.
- [2] Rhodes C. Type 2 diabetes - a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005;307:380-4.
- [3] Bernard-Kargar C, Ktorza A. Endocrine pancreas plasticity under physiological and patho-

logical conditions. *Diabetes* 2001;50 (Suppl 1): S30-5.

[4] Prentki M, Nolan C. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:1802-12.

[5] Leahy J. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005;36:197-209.

[6] Butler A, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza R, Butler P. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.

[7] Ackermann A, Gannon M. Molecular regulation of pancreatic beta-cell mass development, maintenance, and expansion. *J Mol Endocrinol* 2007;38:193-206.

[8] Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocr Rev* 2007;Nov 29 [Epub ahead of print]

[9] Fonseca S, Lipson K, Urano F. Endoplasmic reticulum stress signaling in pancreatic beta-cells. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:2335-44.

[10] Hansotia T, Drucker D. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005;128:125-34.

[11] Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004;47:806-15.

[12] Souza F, Freeby M, Hultman K, et al. Current progress in non-invasive imaging of beta cell mass of the endocrine pancreas. *Curr Med Chem* 2006;13:2761-73.

[13] Bernard C, Thibault C, Berthault MF, et al. Pancreatic β -cell regeneration after 48-h glucose infusion in mildly diabetic rats is not correlated with functional improvement. *Diabetes* 1998;47:1058-65.



J.-F. Gautier, S.-P. Choukem
Service de Diabétologie et d'Endocrinologie,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris
INSERM U 872, Centre de Recherche
des Cordeliers, Paris, France

Anomalies de sécrétion et d'activité des incrétines au cours du diabète de type 2

Il est maintenant bien admis que le diabète de type 2 résulte d'une incapacité de la cellule β pancréatique à sécréter suffisamment d'insuline, au bon moment, c'est-à-dire précocement au cours du repas, pour compenser l'apparition ou l'aggravation d'une insulino-résistance. Il s'y associe une augmentation de la production hépatique de glucose à jeun et qui est insuffisamment freinée au cours du repas. Ces anomalies de la production hépatique de glucose résultent d'une part de la résistance hépatique à l'action de l'insuline et à l'absence de la phase précoce de l'insulinosécrétion, et d'autre part de l'hyperglucagonémie qui est associée au diabète de type 2. L'altération de la sécrétion de l'insuline est considérée comme le principal responsable de la détérioration du contrôle glycémique au cours du temps.

Le *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) et le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sont des hormones intestinales capables de potentialiser l'insulinosécrétion en réponse au glucose et sont responsables de ce que l'on appelle l'effet « incrétine ». Celui-ci se définit comme l'augmentation de l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral comparativement à celle obtenue en réponse au glucose administré par voie intraveineuse avec le même profil glycémique. On estime que 50 à 60 % de l'insuline sécrétée pendant un repas résulte de l'effet des incrétines.

l'effet incrétine est diminué chez des patients diabétiques de type 2 comparativement à des sujets contrôles. L'aire sous courbe des concentrations plasmatiques d'insuline mesurée après l'ingestion orale de glucose est 8 % supérieure à celle obtenue en réponse au glucose intraveineux, donc bien inférieur de ce qui est observé chez les sujets non diabétiques. La question posée est de savoir si ce défaut de l'effet incrétine participe à la physiopathologie du diabète de type 2. Récemment, Knop et al. [2] ont montré qu'il existe également un défaut de l'effet incrétine chez les individus ayant un diabète secondaire à une pancréatite chronique, comparativement à des patients présentant une pancréatite chronique sans diabète. Ces patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de diabète de type 2. Cela suggère que la diminution de l'effet incrétine observée au cours du diabète est plus une conséquence qu'une cause de diabète de type 2.

Au cours du diabète de type 2, la sécrétion de GLP-1 est diminuée, celle du GIP est conservée

Chez les patients diabétiques de type 2, il a été montré que les concentrations plasmatiques circulantes de GIP en réponse au glucose oral ou à un repas sont normales [2,3] ou augmentées [4]. En revanche, les concentrations plasmatiques de GLP-1 sont réduites chez les patients diabétiques de type 2 ou présentant une intolérance au glucose comparativement aux sujets sains comme l'atteste la *Figure 2* [3,5]. Cependant, des données récentes chez l'animal suggèrent que le GLP-1 est

Correspondance :

Professeur Jean-François Gautier
Service de Diabétologie et d'Endocrinologie,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP,
1, avenue Claude Vellefaux
F-75475 Paris cedex 10
jean-francois.gautier@sls.aphp.fr

Au cours du diabète de type 2, l'effet incrétine est diminué

La *Figure 1* issue de l'étude de Mickael Nauck et al. [1] montre clairement que

Physiologie et physiopathologie du DT2 - La place de l'axe entéro-insulaire

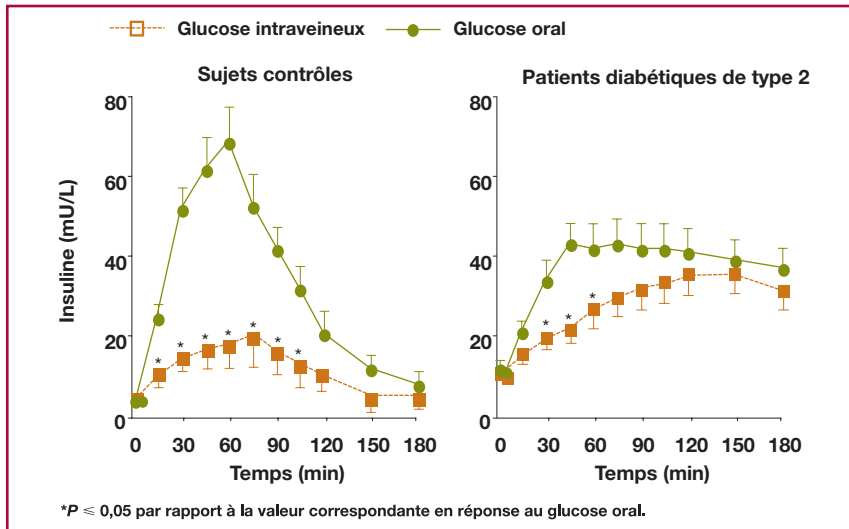


Figure 1 : L'effet « incrétine » est diminué chez les patients diabétiques de type 2 [1].

principalement libéré dans la lymphe intestinale [6], puisque les concentrations de GLP-1 dans la lymphe en réponse à un repas, sont cinq à six fois supérieures à celles obtenues dans le compartiment plasmatique portal. Il est donc difficile d'obtenir des informations formelles sur la sécrétion du GLP-1 à partir des dosages des concentrations plasmatiques périphériques de GLP-1.

Plusieurs facteurs ont été incriminés pour expliquer la diminution des concentrations plasmatiques de GLP-1 en réponse à un repas chez les diabétiques de type 2. Il s'agit de l'hyperglycémie (glucotoxicité), mais on ne comprend pas bien pourquoi cela ne touche pas le GIP, et plus récemment, l'obésité [7].

Au cours du diabète de type 2, l'action du GLP-1 est préservée, celle du GIP est altérée

L'effet du GLP-1 et du GIP a été évalué chez des sujets diabétiques de type 2 comparativement à des sujets contrôles au cours de clamps hyperglycémiques [8]. L'effet du GIP sur la sécrétion d'insuline était absent chez des diabétiques, sans que l'on sache bien pourquoi. En revanche, l'administration de GLP-1 pendant le clamp hyperglycémique induisait une augmentation de la réponse insulinosécrétoire similaire à celle observée chez les sujets

contrôles. Par ailleurs, l'effet inhibiteur du GLP-1 sur les concentrations plasmatiques de glucagon était également conservé. Ces données ont été confirmées par la suite [9,10] et sont illustrées sur la Figure 3. Comme chez le sujet non diabétique, le GLP-1 diminue la vidange gastrique [9]. Cette différence d'action entre le GIP et le GLP-1 au cours du diabète de type 2 est assez surprenante puisque ces deux hormones sont très similaires, tant sur le plan de leur structure, que sur le plan de leur famille de récepteur. Très récemment, il a été montré que les récepteurs de la

langue impliqués dans le goût sucré (TIR3 et *taste G-Protein Gustducin*), étaient également exprimés dans les cellules entéro-endocrines et modulent le transport du glucose dans les entérocytes via le *sodium-dependent glucose transporteur* SGLT1 [11]. Les animaux dont l'activité de ces récepteurs a été supprimée présentent un défaut de sécrétion de GLP-1. Par ailleurs, *in vitro*, le blocage des récepteurs du goût sucré est également associé à une diminution de la sécrétion de GLP-1 [12]. Il est donc possible que l'altération de la sécrétion de GLP-1 suggérée au cours du diabète de type 2 passe par une anomalie de ces récepteurs sucrés intestinaux.

Déficit de l'effet incrétine au cours du diabète de type 2 : cause ou conséquence ?

Malgré les données de Knop et al. [2] suggérant que le déficit de l'effet incrétine observé au cours du diabète de type 2 serait plus une conséquence de l'état diabétique, l'implication d'une anomalie de la fonction des incrétines dans l'étiologie du diabète de type 2 a été évoquée par des données génétiques récentes. Le gène du *transcription factor 7-like 2* (*TCF7L2*) code pour un facteur de transcription impliqué dans la transcription de nombreux gènes et en particulier, celui

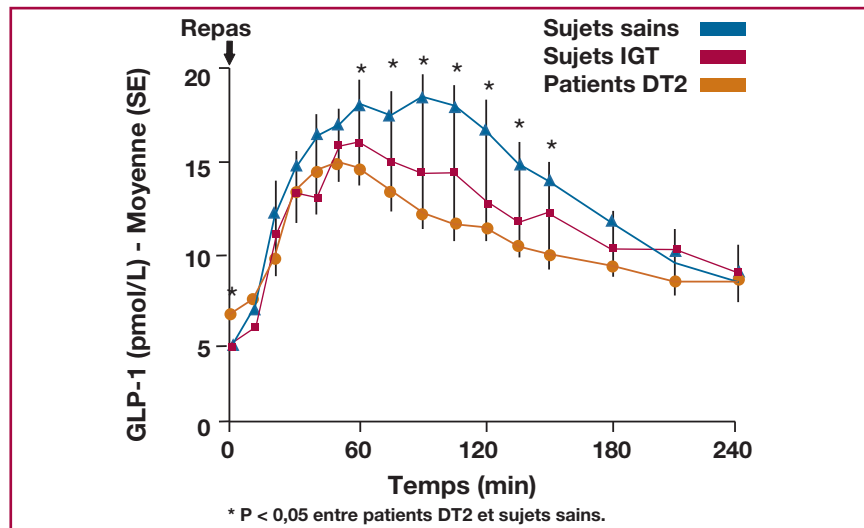


Figure 2 : Les concentrations postprandiales de GLP-1 sont diminuées chez les sujets avec intolérance au glucose (IGT) et au cours du diabète de type 2 (DT2) [5].

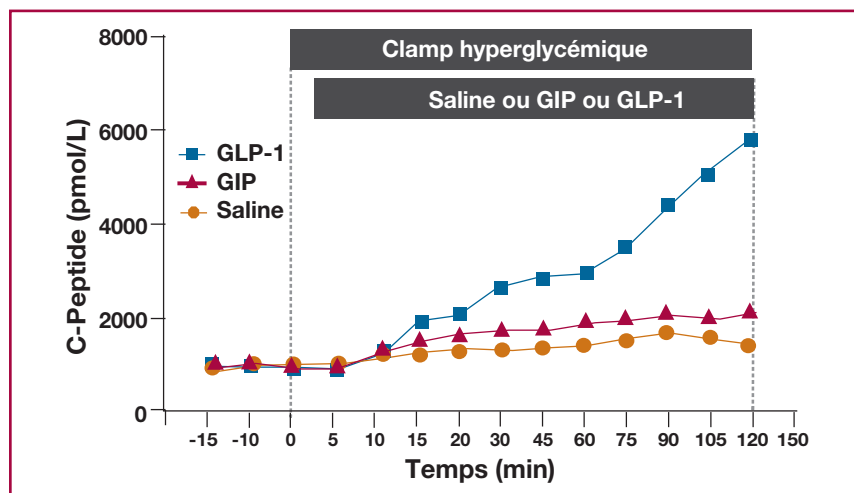


Figure 3 : L'activité du GLP-1, contrairement à celle du GIP, est conservée au cours du diabète de type 2 [10].

du proglucagon intestinal. Des variants du *TCF7L2* ont été retrouvés fortement associés au diabète de type 2 et à un déficit de l'insulinosécrétion dans de nombreuses populations [13-15]. Sachant que le GLP-1 provient du proglucagon, plusieurs équipes ont analysé l'insulinosécrétion chez les porteurs de ces variants. Ainsi, Lyssenko et al. [16] ont montré que l'effet incrétine était diminué de 20 % chez des individus présentant l'allèle T (à risque) et ayant une intolérance au glucose ou un diabète de type 2, par rapport à ceux qui ne présentaient pas ce variant. Cela a été confirmé par une autre étude [17]. Enfin, il a été montré que *TCF7L2* joue un rôle dans la survie et la fonction de la cellule β dans les îlots humains isolés. Il est donc possible qu'une anomalie des effets « incrétines » puisse être à l'origine des effets diabétogènes du polymorphisme du gène de *TCF7L2*. Les mécanismes en cause restent à déterminer.

Références

- [1] Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- [2] Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007;56:1951-9.
- [3] Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of

Conclusion

Il existe au cours du diabète de type 2, un déficit de l'effet incrétine qui est associé à une perte de l'efficacité du GIP et probablement, à une diminution de la sécrétion de GLP-1. On ne connaît pas avec précision l'origine de ces anomalies. Il pourrait s'agir d'une diminution de l'expression du gène du proglucagon par l'intermédiaire du facteur de transcription *TCF7L2* muté. Une autre explication serait un défaut fonctionnel des récepteurs du goût sucré intestinaux au cours du diabète de type 2. La préservation de l'efficacité du GLP-1 au cours du diabète de type 2 explique pourquoi cette hormone est à l'origine d'une nouvelle classe thérapeutique.

Points importants

Le diabète de type 2 est associé à une diminution de l'effet incrétine qui contribue au déficit de l'insulinosécrétion en réponse à un repas.
La sécrétion de GLP-1 est diminuée chez les patients diabétiques de type 2. Contrairement au GIP, le GLP-1 est toujours actif chez les patients diabétiques de type 2.

intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:609-13.

[4] Jones IR, Owens DR, Luzio S, Williams S, Hayes TM. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:668-77.

[5] Toff-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-23.

[6] D'Alessio D, Lu W, Sun W, et al. Fasting and postprandial concentrations of GLP-1 in intestinal lymph and portal plasma: evidence for selective release of GLP-1 in the lymph system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R2163-9.

[7] Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2007 Dec 27 [Epub ahead of print].

[8] Nauck M, Heimesaat M, Ørskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301-7.

[9] Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1) - (7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:327-32.

[10] Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:1111-9.

[11] Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15075-80.

[12] Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15069-74.

[13] Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 2007;85:777-82.

[14] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 2006;355:241-50.

[15] Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38:320-3.

[16] Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007;117:2155-63.

[17] Schafer SA, Tschritter O, Machicao F, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007;50:2443-50.

Aspects thérapeutiques

F. Galtier¹, J. Bringer²¹Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 0001, CHU, Montpellier, France.²Service des Maladies Endocriniennes, Hôpital Lapeyronie, CHU, Montpellier, France.

Mots-clés

- Axe entéro-insulaire
- Incrétino-mimétiques
- Analogues GLP-1
- Inhibiteurs DPP-4

Correspondance :

Docteur Florence Galtier
Centre d'Investigation Clinique,
Hôpital Saint-Eloi, CHU,
80, avenue Augustin-Fliche,
F-34295 Montpellier cedex 05
f-galtier@chu-montpellier.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs des DPP-4 : données de base et en quoi cela diffère-t-il ?

Introduction

Si les incrétones ont très tôt montré des actions biologiques d'un grand intérêt potentiel dans le diabète de type 2, l'utilisation thérapeutique du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) est limitée par sa demi-vie courte, de l'ordre de 2 minutes, en raison d'une dégradation par la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). Deux voies d'innovation thérapeutique ont donc été explorées en parallèle : les agonistes résistants à la dégradation, ou les inhibiteurs de la DPP-4. Le terme d'incrétino-mimétique recouvre donc deux catégories de produits dont il importe de bien connaître les similitudes mais aussi les différences et les limites respectives.

Historique

C'est dès le début des années 1900 qu'apparaît l'idée que des extraits de muqueuse digestive peuvent agir sur la régulation glycémique et donc être potentiellement utiles dans le traitement du diabète. En 1968 est décrit l'axe entéro-insulaire, c'est-à-dire la notion d'une régu-

lation de la sécrétion d'insuline par des peptides intestinaux ayant une immunoréactivité croisée avec le glucagon [1]. En 1975 est identifiée la première incréatine [2], initialement nommé *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) en raison de son action sur la vidange gastrique, puis *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* pour reconnaître une action insulino-trope modérée. Dans les années 1980, le clivage du proglucagon est décrit (*Figure 1*) et le GLP-1 identifié comme le principal peptide régulant l'activité sécrétrice du pancréas endocrine. Le GIP et GLP-1 sont sécrétés par les cellules K respectivement du duodénum et de l'intestin. Le récepteur de GLP-1 est cloné, d'abord chez le rat, puis chez l'homme, respectivement en 1992 et 1993 [3,4]. Les effets pharmacologiques du GLP-1 apparaissent rapidement comme d'un grand intérêt potentiel dans le diabète de type 2 : i) stimulation gluco-dépendante de l'insulinosécrétion (donc faible risque d'hypoglycémies) ; ii) inhibition de la sécrétion de glucagon ; iii) ralentissement de la vidange gastrique ; iv) diminution de l'appétit. En plus de ces actions immédiates, une action anti-apoptotique et promototique sur la cellule β , prouvée chez

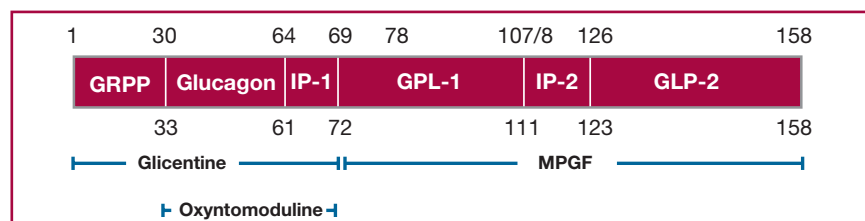


Figure 1 : Clivage du proglucagon et peptides dérivés.

[GRPP : *glicentin-related pancreatic polypeptide* ; MPGF : *major proglucagon fragment*]

l'animal, permet d'espérer des effets protecteurs à long terme sur la capacité insulino-sécrétoire du pancréas. Les effets du GLP-1 natif et ceux que l'on peut attendre des incréтино-mimétiques sont présentés *Tableau I*.

Les essais cliniques ont confirmé la performance et la sécurité satisfaisante, au moins à court terme, des produits de cette classe. De ce fait, plusieurs laboratoires sont impliqués dans ces nouvelles voies, avec de nombreuses molécules à tous les stades du développement préclinique ou clinique (*Tableau II*). Trois produits, sitagliptine et vildagliptine pour les inhibiteurs de la DPP-4, exénatide pour les analogues du GLP-1, ont été approuvés par les Autorités de santé des États-Unis (*Food and Drug Administration, FDA*) et/ou européennes (*European Medicines Agency, EMA*) (*Tableau II*). La sitagliptine et l'exénatide sont déjà commercialisés aux États-Unis.

Comparaison

Bien qu'agissant sur le même concept, les incréтино-mimétiques regroupent deux classes de produits, dont les caractéristiques pharmacodynamiques diffèrent, comme montré dans le *Tableau III*. Une récente revue systématique avec méta-analyse reprenant les études d'au moins 12 semaines de durée permet de bien préciser les caractéristiques des deux types de produits [5].

Efficacité sur le contrôle glycémique

Les analogues du GLP-1 permettent une réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} de 0,97 % [intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,91 - 1,13], dépendante du niveau de contrôle glycémique initial. Dans les études de non infériorité, il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'exénatide et l'insuline, que ce soit un schéma avec une injection de glargine [6] ou deux injections d'insuline biphasique prémélangée (*premix*) [7]. Dans ces études, l'exénatide montre une efficacité supérieure à l'insuline sur le contrôle de la glycémie postprandiale, ce qui se traduit en pratique par des courbes glycémiques très stables au cours de la journée, un effet retrouvé également avec le liraglutide. Ces traitements permettent donc de minimiser les variations glycémiques quotidiennes, souvent mal tolérées par les patients.

Avec les inhibiteurs de la DPP-4, la baisse moyenne du taux d'HbA_{1c} est de 0,74 % [IC95 % : 0,62-0,85], avec une efficacité similaire en monothérapie ou en association. Les inhibiteurs de la DPP-4 améliorent également la glycémie à jeun et postprandiale. La sitagliptine et la vildagliptine semblent montrer une efficacité moyenne similaire, mais n'ont jamais été comparées directement. En monothérapie, par comparaison aux autres antidiabétiques oraux, leur efficacité serait légèrement inférieure [5,8].

Cet effet relativement modeste sur le contrôle glycémique doit être nuancé. En effet, les inhibiteurs des DPP-4 agissent de façon dépendante du niveau glycémique, avec une réduction du taux d'HbA_{1c} d'autant plus grande qu'il est initialement élevé [9-11].

Aide au contrôle pondéral

Elle est surtout nette avec les analogues du GLP-1, qui permettent une perte de poids moyenne de 2,37 kg [IC 95 % : 0,78-3,95] progressive et dose dépendante [5]. Cet effet n'est pas lié à la mauvaise tolérance digestive, car il est retrouvé même chez les patients qui ne présentent pas de nausées [6,7,12-15]. La perte de poids semblerait moindre dans les études ayant testé le liraglutide [16,17], mais les deux analogues n'ont jamais été directement comparés l'un avec l'autre. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont un effet neutre sur le poids, ce qui en soi est intéressant compte tenu de l'amélioration du contrôle glycémique. Par comparaison à la metformine, la vildagliptine entraîne une moindre perte de poids, mais elle est mieux tolérée au plan digestif [8].

Efficacité sur les complications du diabète

Pour l'instant, très peu de données sont disponibles concernant l'effet des incréтино-mimétiques sur les complications du diabète, mais les travaux préliminaires vont dans le sens d'une action favorable. Ainsi, il a été montré qu'une infusion de GLP-1

Tableau I : Effets des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs des DPP-4 dans le diabète de type 2.

Caractéristique du diabète de type 2	Action biologique des incrétones	GLP-1 natif	Analogues GLP-1		inhibiteurs DPP-4
			exénatide	liraglutide	
Diminution de l'insulinosécrétion induite par le glucose	Stimulation glucodépendante de l'insulinosécrétion	oui	oui	oui	oui
Absence de réponse biphasique	Restauration de la réponse biphasique	oui	oui	non évalué	non évalué
Hyperglucagonémie	Diminution de la sécrétion de glucagon	oui	oui	oui	oui
Réduction de la masse β -cellulaire	Augmentation de la masse β -cellulaire	oui	oui	oui	oui
	Différenciation des précurseurs en cellules β	oui	oui	oui	non évalué
Augmentation de l'apoptose	Action anti-apoptotique	oui	oui	oui	probable
Anomalies de la vidange gastrique	Ralentissement de la vidange gastrique	oui	oui	oui	faible
Surcharge pondérale	Réduction des prises alimentaires	oui	oui	oui	faible
	Perte de poids	oui	oui	oui	non

Aspects thérapeutiques

Tableau II : Produits incrétino-mimétiques en cours de développement clinique (liste non limitative).

Laboratoire	Nom produit/ code	Type de produit	Phase de développement	Remarques
BMS	Saxagliptine	inhibiteur DPP-4	Phase 3	
Boehringer Ingelheim	BI-1356	inhibiteur DPP-4	Phase 2	
Conjuchem	CJC-1131	analogue GLP-1	Phase 2	
Lilly	Exénatide	analogue GLP-1	Approuvé FDA 04-05 EMA 09-06	
	Exénatide LAR	analogue GLP-1	Phase 3	Forme LP (1 inj./sem.)
	TS-021	inhibiteur DPP-4	Phase 1	
GSK	Denagliptine	inhibiteur DPP-4	Phase 3	Développement suspendu
	GSK-716155	analogue GLP-1	Phase 2	
Roche/Ipsen	BIM 51077	analogue GLP-1	Phase 1	Forme LP
MannKind	MKC253	Analogue GLP-1	Phase 1	Inhalateur voie nasale
MSD	Sitagliptine	inhibiteur DPP-4	Approuvé FDA 10-06 EMA 03-07	
Novartis	Vildagliptine	inhibiteur DPP-4	Approuvé EMA 10-07	
Novo Nordisk	Liraglutide	analogue GLP-1	Phase 3	
Prosidion	PSN9301	inhibiteur DPP-4	Phase 2	
	PSN357	inhibiteur DPP-4	Phase 1	
Roche	R1438	inhibiteur DPP-4	Phase 2	
	R1499	inhibiteur DPP-4	Phase 1	
Sankyo	CS-872	GLP-1 spray	Phase 2	Spray nasal
Sanofi aventis	AVE0010 (ou ZP10)	analogue GLP-1	Phase 2	
Takeda	Alogliptine (SYR-322)	inhibiteur DPP-4	Phase 3 Soumis FDA 01-08	

FDA : Food and Drug Administration ; EMA : European Medicines Agency

Tableau III : Principales différences pharmacodynamiques

	Analogues du GLP-1	Inhibiteurs de la DPP-4
Taux de GLP-1 obtenus	Elevés, dose dépendants 50–120 pmol/l	Modérés (restauration du niveau physiologique) 30-40 pmol/l
Spectre d'action	Limité au GLP-1	Large : GLP-1 autres peptides dégradés par les DPP-4 (GIP...)
Action hypoglycémiant	Forte Dose dépendante	Modérée
Voie	Sous-cutanée Nasale	Orale
Effets indésirables digestifs	Fréquents en début de traitement Nausées Vomissements	Rares

améliorait la fonction endothéliale chez des sujets sains et des diabétiques de type 2 avec coronaropathie stable [18]. Le récepteur du GLP-1 est exprimé dans le cœur humain, et une perfusion de GLP-1 de 72 heures améliore la fonction ventriculaire gauche en phase aiguë de l'infarctus du myocarde, chez des sujets (diabétiques ou non) dont la fraction d'éjection initiale est inférieure à 40 % [19]. Dans l'insuffisance cardiaque grade III ou IV, une infusion continue de GLP-1 pendant cinq semaines améliore la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la VO_2 max, la distance de marche et la qualité de vie [20]. Enfin, chez la souris *db/db*, un traitement par exendine-4 (un agoniste synthétique du récepteur au GLP-1), a montré une efficacité sur la prévention de la néphropathie diabétique [21].

Malgré ces données encourageantes, la prudence doit rester de mise. En effet, ces études ont porté sur de petits nombres de patients (effectifs de 10 à 12 sujets), et ont utilisé du GLP-1 en infusion, et non les analogues synthétiques développés dans le traitement du diabète. Enfin, nous ne disposons d'aucune donnée concernant les événements cardiovasculaires ou l'évolution de la microangiopathie chez l'homme.

Tolérance

Les inhibiteurs de la DPP-4 entraînent une légère augmentation des infections rhinopharyngées (ratio de risque : 1,2 [IC 95 % : 1,0-1,4]) et urinaires (ratio de risque : 1,5 [IC 95 % : 1,0-2,2]), ainsi que des céphalées (ratio de risque : 1,4 [IC 95 % : 1,1-1,7]) [5].

Les analogues du GLP-1 entraînent fréquemment des nausées et des vomissements (ratio de risque : 2,9 [IC 95 % : 2,0-4,2] pour les nausées, et 3,2 [IC 95 % : 2,5-4,4] pour les vomissements), d'intensité modérée et de brève durée, survenant lors du pic de concentration. Ces troubles sont atténués par une titration progressive, disparaissent souvent après quelques jours ou semaines de traitement et ne conduisent que rarement à la diminution de posologie ou à l'arrêt du traitement. Ils pourraient être liés soit au ralentissement de la motricité intestinale, soit à une action centrale (en faveur de cette hypothèse, le déclenchement de nausées chez des sujets à jeun).

Des hypoglycémies peuvent survenir sous traitement par analogues du GLP-1, mais les hypoglycémies sévères sont rares (cinq cas rapportés chez 2781 patients traités) et toujours lors d'association avec des sulfamides hypoglycémisants. Les inhibiteurs de la DPP-4 n'entraînent pratiquement pas de risque hypoglycémique.

Une proportion importante des sujets traités (45 à 50 %) développe des anticorps anti-exénatide, dont on ne connaît pas pour l'instant la signification pathologique [6,7,15]. Le liraglutide ne semble pas entraîner de production d'anticorps.

Enfin, comme pour tout nouveau produit, une pharmacovigilance sera nécessaire pour évaluer la tolérance à long terme. La commercialisation prochaine en Europe du premier analogue du GLP-1 (l'exénatide) et des deux premiers inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine et vildagliptine), devrait s'accompagner, pour chacun d'eux, d'un plan de Gestion des risques mis en place afin d'en assurer le bon usage et de la sécurité d'emploi.

En pratique

Compte tenu du profil d'efficacité, du mode d'administration et de la tolérance, les **inhibiteurs de la DPP-4** pourraient être proposés rapidement dans le diabète de type 2, notamment chez les sujets âgés. Leur impact à long terme sur les complications micro- et macro-vasculaires étant non encore évalué, ils sont, en Europe, uniquement indiqués comme traitement de seconde intention, en bithérapie. Un seul dosage est proposé, il est institué d'emblée.

Les analogues du GLP-1, disponibles seulement par voie injectable et dont la tolérance digestive est moins bonne, ont leur place dans des diabètes plus évolués, en trithérapie, comme alternative à l'insulinothérapie (l'association à l'insuline n'est ni indiquée, ni recommandée). L'exénatide est actuellement proposé en deux injections sous-cutanées quotidiennes, le liraglutide ne nécessite qu'une injection sous-cutanée par jour. La titration doit être progressive pour tous les produits, les effets secondaires digestifs s'amendent généralement après les premières semaines de traitement.

Conclusion

Les incréto-mimétiques seront très bientôt disponibles sur le marché français, nous n'en sommes donc qu'au tout début de l'évaluation de leur potentiel. En plus de leur efficacité sur la glycémie, leur action favorable sur la perte de poids sera une avancée thérapeutique majeure pour de nombreux patients. Enfin, si les effets favorables sur la masse β -cellulaire pancréatique et la fonction ventriculaire gauche se confirment, de nouvelles applications pourront être envisagées. Cependant, l'absence à ce jour de données de morbi-mortalité cardiovasculaire et de résultats sur les complications microvasculaires conduisent pour le moment à les réserver à une prescription de bithérapie (inhibiteurs de la DPP-4), voire de trithérapie (analogues du GLP-1).

Références

- [1] Dupré J, Curtis JD, Waddell RW, Beck JC. Regulation of pancreatic endocrine function by gastrointestinal hormones. *Proc R Soc Med* 1968;61:815-6.
- [2] Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupré J. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent Prog Horm Res* 1975;31:487-532.
- [3] Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin- (9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 1993;42:1678-82.
- [4] Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:8641-5.
- [5] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
- [6] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG;GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
- [7] Nauck MA, Durán S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
- [8] Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955-61.
- [9] Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
- [10] Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-8.
- [11] Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycaemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:423-8.
- [12] Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
- [13] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
- [14] Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85. Erratum in: *Ann Intern Med* 2007;146:896.
- [15] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
- [16] Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-23.
- [17] Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
- [18] Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209-15.
- [19] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
- [20] Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- [21] Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1227-38.



L. Monnier, C. Colette
 Institut Universitaire de Recherche Clinique,
 641, avenue du Doyen Giraud,
 F-34093 Montpellier cedex 5, France.

Efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sur le contrôle glycémique

Résumé

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux utilisables dans le diabète de type 2. Ils agissent par un double mécanisme : a) effet glucodépendant et b) effet plus accessoire sur l'insulinorésistance. Leur mode d'action explique que leur effet hypoglycémiant s'exerce sur la glycémie postprandiale et à un degré moindre sur l'hyperglycémie basale. Leur action sur l'HbA_{1c} reste limitée, avec des baisses comprises entre 0,6 % et 0,9 %. Cette diminution peut dépasser 1 % pour les patients qui ont un taux d'HbA_{1c} ≥ 9 %. Ces médicaments ont l'avantage d'avoir un effet neutre sur le poids corporel. Leur efficacité a été prouvée aussi bien en monothérapie, qu'en bithérapie en association avec la metformine ou les glitazones. En revanche, leur effet est faible (- 0,3 %) sur le taux d'HbA_{1c} lorsqu'ils sont utilisés en association avec l'insuline.

Mots-clés

- Inhibiteurs de la DPP-4
- Diabète de type 2
- Contrôle glycémique

Correspondance :

Professeur Louis Monnier
 Service des Maladies Métaboliques
 Hôpital Lapeyronie
 F-34295 Montpellier cedex
 monnier@iurc.montp.inserm.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

du diabète de type 2 sont destinés à stimuler l'insulinosécrétion résiduelle (insulinosécrétagogues) ou à renforcer la sensibilité insulinique (insulinosensibilisateurs) [6, 7] en ciblant de manière modulée les deux composantes de l'hyperglycémie du diabétique : l'hyperglycémie basale et l'hyperglycémie prandiale [8, 9]. Une approche nouvelle du traitement du diabète de type 2 pourrait être l'utilisation de médicaments qui agissent à la fois sur l'insulinosécrétion et sur l'insulinorésistance et qui combinent une action sur l'hyperglycémie basale et prandiale. Les médicaments agissant par la voie des incrétines et plus particulièrement les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), répondent-ils à cette nouvelle approche ? Telle est la question à laquelle nous allons tenter de répondre dans les lignes qui suivent.

Les inhibiteurs de la DPP-4 : des insulinosécrétagogues « intelligents » ?

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 dans le diabète de type 2 est en grande partie basée sur l'« effet incrétine », décrit il y a plus de 20 ans par Nauck et coll. [10]. En induisant une montée glycémique identique après une charge orale ou intraveineuse en glucose, cet auteur démontra que la réponse insulinique est nettement plus importante lorsque le glucose est administré par voie orale que

Dans un éditorial récent [1], Nathan posait la question suivante : pourquoi développer de nouvelles classes d'antidiabétiques oraux alors que les deux plus anciennes, les sulfonyles et les biguanides, restent à ce jour les plus efficaces en termes de pouvoir hypoglycémiant. La réponse réside sûrement dans le fait que la totalité des thérapeutiques orales qui sont aujourd'hui entre nos mains présentent des limites et/ou des inconvénients : contrôle insuffisant des hyperglycémies postprandiales, risque d'hypoglycémie iatrogène, troubles digestifs, prise de poids et rétention hydrosodée. Ces deux derniers effets secondaires sont particulièrement marqués avec la classe des glitazones [2, 3] dont le devenir à long terme reste en partie suspendu aux résultats des études en cours [4, 5]. En général, les traitements

par la voie intraveineuse [10]. Cet effet fut attribué à la stimulation par le bol alimentaire d'hormones intestinales désignées sous le nom d'incrétines [11]. Parmi les hormones qui ont été identifiées, l'une d'elles, le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), a été l'objet d'un développement thérapeutique [12]. Le GLP-1 est libéré au niveau du tube digestif dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un repas. Sa libération est suivie d'une sécrétion d'insuline glucodépendante (en réponse au glucose qui est absorbé au cours du repas). Le GLP-1 est donc considéré comme une hormone insulino-trope glucodépendante qui ne stimule l'insulinosécrétion qu'en présence de glucose intestinal. De manière un peu abusive, on peut étiqueter le GLP-1 comme un facteur insulino-trope « intelligent » puisqu'il ne stimule l'insulinosécrétion qu'en fonction des besoins de l'organisme, c'est à dire lorsque le glucose provenant de l'hydrolyse des glucides alimentaires est absorbé par les entérocytes. En raison de sa courte durée de vie (moins de deux minutes), le GLP-1 ne peut pas être utilisé directement en thérapeutique. L'une des voies suivies pour le rendre utilisable est d'inhiber l'activité de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) qui dégrade le GLP-1 de manière spécifique [13]. Cette inhibition se traduit par une augmentation prolongée des taux de GLP-1. Ce dernier effet explique l'action antidiabétique observée avec les deux produits qui ont été le plus étudié dans les essais thérapeutiques : la sitagliptine et la vildagliptine. La stricte glucodépendance des médicaments agissant par la voie de incrétines sous entend que les sujets qui reçoivent des gliptines sont potentiellement à l'abri du risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques. C'est pour cette raison qu'il est possible de parler pour les gliptines, d'insulinosécrétagogues « intelligents », qui ne stimulent l'insulinosécrétion que lorsque le besoin s'en fait sentir.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont-ils des médicaments de l'insulinorésistance ?

En dehors de leurs effets insulino-tropes, les incrétines améliorent l'homéostasie glucidique par d'autres mécanismes.

Chez des diabétiques insulino-dépendants et n'ayant plus de sécrétion insulino-trope résiduelle, la perfusion de GLP-1 garde une activité hypoglycémiant [14]. Cet effet est en grande partie médié par la puissante action inhibitrice du GLP-1 vis-à-vis de la sécrétion du glucagon. Cette action explique que les médicaments agissant par la voie des incrétines puissent diminuer l'insulinorésistance qui joue un rôle important dans les désordres glycémiques du diabète de type 2. Le GLP-1 a également d'autres effets, en particulier sur la vidange gastrique, l'appétit et la prise alimentaire. Ces effets sont plutôt l'apanage des analogues du GLP-1 que des inhibiteurs de la DPP-4 dont les deux effets principaux restent une stimulation de l'insulinosécrétion endogène et une inhibition de la sécrétion de glucagon [15].

Les inhibiteurs de la DPP-4 : des médicaments à la fois de l'hyperglycémie postprandiale et de l'hyperglycémie basale

Par leurs effets insulino-tropes, en particulier glucodépendants, les inhibiteurs de la DPP-4 devraient normalement

réduire les dérives glycémiques prandia-les et basales, c'est-à-dire les excursions glycémiques qui suivent les repas et les hyperglycémies de jeûne et interprandiales. Par leur action freinatrice sur la sécrétion du glucagon, ils devraient exercer un effet bénéfique sur l'hyperglycémie basale. Ces hypothèses ont été confirmées par les différents essais thérapeutiques quel que soit le mode d'administration des gliptines : en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux [16].

Les gliptines en monothérapie

Les gliptines en monothérapie : comparaison avec un placebo

Deux études conduites avec la sitagliptine ont montré l'efficacité de ce médicament sur le contrôle glycémique (Figure 1). Dans l'étude de Raz et al. [17], une baisse du taux d'HbA_{1c} de -0,6 % et de -0,5 % est obtenue respectivement après huit semaines de traitement par la sitagliptine prescrite aux doses de 100 mg et 200 mg par jour chez des patients ayant un taux d'HbA_{1c} moyen de départ à 8,1 %. Dans le groupe placebo, une augmentation de

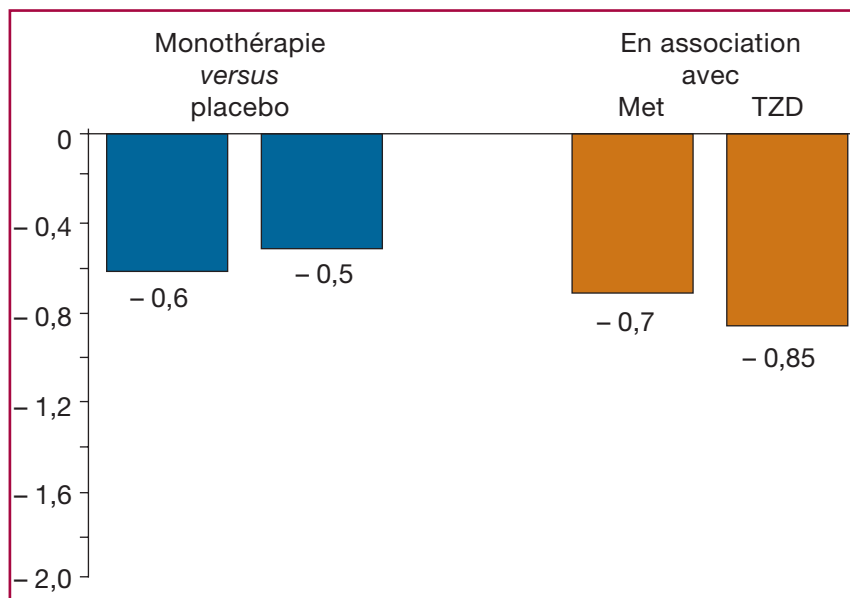


Figure 1 : Diminution du taux d'HbA_{1c} (%) sous sitagliptine en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (TZD = thiazolidinediones, Met = metformine) [17, 18, 22, 23].

Aspects thérapeutiques

0,1 % du taux d'HbA_{1c} est observée. Chez les patients ayant un taux d'HbA_{1c} ≥ 9 %, la diminution de l'HbA_{1c} est plus importante : - 1,2 % et - 1,0 % aux doses de 100 et 200 mg/j. Si le taux d'HbA_{1c} est < 8 %, les baisses sont beaucoup plus modestes : - 0,4 % et - 0,3 %. Ces résultats sont confirmés par l'étude d'Aschner et al. [18]. Chez des diabétiques de type 2 ayant un taux d'HbA_{1c} moyen de départ à 8 %, la sitagliptine entraîne une chute de - 0,8 % et - 0,9 % aux doses respectives de 100 et 200 mg/j, tandis que le groupe placebo voit son taux d'HbA_{1c} monter de + 0,2 %. Comme dans l'étude précédente, la chute du taux d'HbA_{1c} est supérieure à 1 % (- 1,5 %) chez les sujets ayant les taux d'HbA_{1c} les plus élevés (taux d'HbA_{1c} compris entre 8 et 9 %), tandis qu'elle reste inférieure à 1 % (- 0,6 et - 0,65 %) quand le taux d'HbA_{1c} de base est < 8 % (Figure 1). Dans cette étude, la chute de la glycémie à jeun (reflet de la glycémie basale) est de - 1 mmole/l et de - 1,2 mmole/l dans les groupes traités à 100 et 200 mg/j. Les diminutions des glycémies postprandiales à la 2^e heure sont respectivement de - 2,6 mmole/l et - 3,0 mmole/l dans les deux groupes.

Des résultats comparables sont observés avec la vildagliptine aux doses de 50 et

100 mg/j : baisse de 0,8 % à 0,9 % du taux d'HbA_{1c} pour un taux d'HbA_{1c} moyen de 8,4 % à l'état de base et baisse entre - 1,3 % et - 1,4 % pour des taux d'HbA_{1c} de départ entre 8,8 % et 9 % (Figure 2) [19]. La baisse de la glycémie à jeun se situe aux alentours de - 1 mmole/l c'est-à-dire au même niveau qu'avec la sitagliptine.

Pour conclure ce paragraphe sur les effets des gliptines par rapport à un placebo, on peut énoncer les trois principes suivants :

- les gliptines en monothérapie font baisser le taux d'HbA_{1c} dans une fourchette comprise entre 0,5 % et 0,9 % [1];
- la baisse du taux d'HbA_{1c} est plus forte chez les diabétiques qui ont les taux d'HbA_{1c} les plus élevés avant la mise en route du traitement ;
- la baisse des glycémies est plus marquée sur l'hyperglycémie postprandiale que sur l'hyperglycémie basale.

Les gliptines en monothérapie : comparaison avec une autre thérapeutique antidiabétique orale

Les comparaisons vildagliptine vs glitazone montrent une baisse du taux d'HbA_{1c} comparable avec les deux médicaments. Quand le taux d'HbA_{1c} de base est à 8,7 %,

la baisse du taux d'HbA_{1c} est de - 1,1 % avec la vildagliptine (50 mg × 2 fois/j) tandis qu'elle est de - 1,3 % avec la rosiglitazone (Figure 2) [20]. La différence réside essentiellement dans les variations du poids, qui reste stable avec la vildagliptine, alors qu'il augmente de + 1,6 kg avec la rosiglitazone. Lorsque la vildagliptine (50 mg × 2 fois/j) est comparée à la metformine (1000 mg × 2 fois/j), la chute du taux d'HbA_{1c} est de - 1,0 % avec la vildagliptine et de - 1,4 % avec la metformine pour un taux d'HbA_{1c} de départ à 8,7 % (Figure 2) [21]. Des effets secondaires digestifs surviennent chez 22 % des sujets traités par la vildagliptine, alors qu'ils sont 44 % à souffrir de ce type de trouble sous metformine. La vildagliptine est neutre sur le poids, tandis que la metformine s'accompagne d'une perte de poids de - 1,9 kg.

Pour conclure ce paragraphe, nous dirons que :

- les gliptines en monothérapie entraînent une amélioration du taux d'HbA_{1c} un peu plus faible que celle induite par les glitazones ou la metformine prescrites en monothérapie ;
- les gliptines sont neutres sur le poids corporel ;
- les gliptines provoquent moins de troubles digestifs que la metformine.

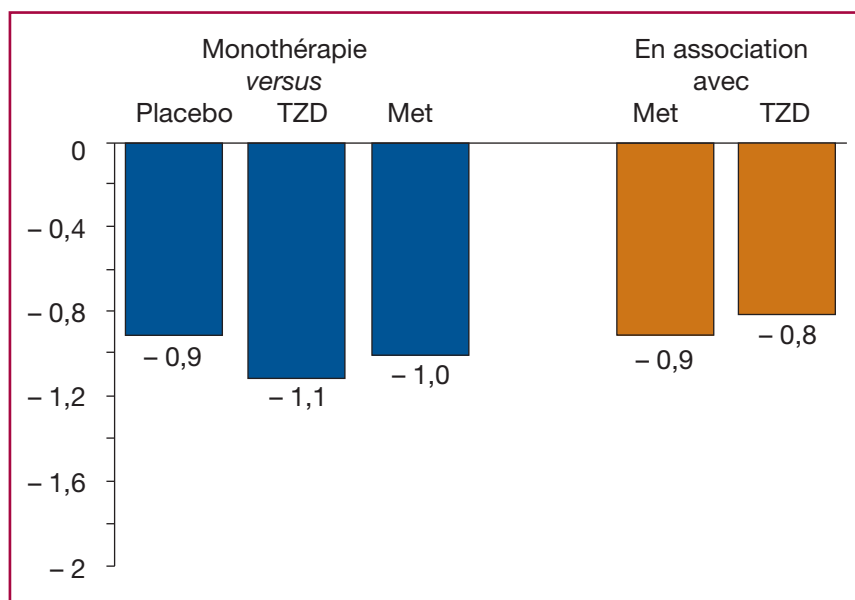


Figure 2 : Diminution du taux d'HbA_{1c} (%) sous vildagliptine en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux (TZD = thiazolidinediones, Met = metformine), [19, 20, 21, 24, 27].

Les gliptines en association avec d'autres thérapeutiques par antidiabétiques oraux

Association avec la metformine

Dans une étude récente, Charbonnel et al. [22] ont montré que l'adjonction de sitagliptine à la metformine entraîne une réduction du taux d'HbA_{1c} de - 0,65 % par rapport à une association metformine-placebo (Figure 1). Ces résultats sont confirmés par Williams-Herman et al. (Figure 1) [23]. Dans cette étude, les patients sont affectés en première intention à l'un des six bras thérapeutiques suivants : a) sitagliptine (100 mg/j) ; b) metformine (1000 mg/j) ; c) metformine (2000 mg/j) ; d) sitagliptine (100 mg/j) + metformine (1000 mg/j) ; e) sitagliptine (100 mg/j) + metformine (2000 mg/j) ; f) placebo. Dans les groupes a, b, c,

d et e, les diminutions du taux d'HbA_{1c} sont respectivement égales à - 0,8 % ; - 1,0 % ; - 1,3 % ; - 1,6 % et - 2,1 % alors qu'une augmentation (+ 0,2 %) est observée dans le groupe placebo. Des résultats superposables sont observés avec la vildagliptine (baisse de - 0,5 % et - 0,9 %) quand elle est ajoutée, à la dose de 50 mg et 100 mg, à un traitement préalable par metformine (Figure 2) [24]. Lorsque la sitagliptine est comparée à une sulfonurée, le glipizide, chez des malades traités par metformine, la baisse du taux d'HbA_{1c} est comparable (- 0,7 %) dans les deux groupes [25]. Toutefois, il convient de noter que le poids baisse légèrement dans le groupe sitagliptine (- 1,5 kg) alors qu'il augmente dans le groupe glipizide (+ 1,1 kg). De plus, la fréquence des hypoglycémies est faible dans le groupe sitagliptine (5 %) alors qu'elle atteint 32 % dans le bras glipizide.

En conclusion, les gliptines sont efficaces en association avec la metformine, la chute additionnelle du taux d'HbA_{1c} étant comprise entre - 0,5 % et - 0,9 %.

Association avec les glitazones

Lorsque la sitagliptine (100 mg/j) est rajoutée à la pioglitazone, elle entraîne une chute du taux d'HbA_{1c} de - 0,7 % par rapport à une association placebo-pioglitazone, la prise de poids étant identique dans les deux groupes (+ 1,8 kg vs + 1,5 kg) [26]. Les mêmes résultats sont observés lorsque la vildagliptine, à la dose de 50 ou 100 mg/j, est ajoutée à une glitazone : - 0,8 % et - 1,0 % [27]. Dans une étude récente, Rosenstock et al. [28] ont montré qu'une association vildagliptine (100 mg/j) + pioglitazone (30 mg/j), entraîne une baisse du taux d'HbA_{1c} de - 1,9 % chez des sujets diabétiques (HbA_{1c} de départ : 8,7 %) n'ayant jamais reçu de traitement par antidiabétiques oraux.

Association avec l'insuline

Ce chapitre est pour l'instant peu documenté. Le seul travail publié par Fonseca et al. [29] montre une chute supplémentaire de l'ordre de - 0,3 % par rapport au placebo quand la vildagliptine (50 mg × 2 fois par jour) est associée à un traitement insulinaire chez des patients recevant une dose moyenne de 82 unités d'insuline par jour.

Conclusion

La place des gliptines dans le traitement du diabète de type 2 sera abordé dans un autre article de cette revue.

Toutefois il est permis de tirer quelques conclusions générales à partir de l'analyse que nous venons de rapporter. Les gliptines apparaissent comme des hypoglycémisants oraux efficaces, en monothérapie ou en association avec des insulinosensibilisateurs (metformine ou glitazone). Les baisses que la vildagliptine ou la sitagliptine entraînent au niveau du taux d'HbA_{1c} dépassent rarement 1 % [16] (Figures 1 et 2), sauf chez les sujets ayant au départ des taux d'HbA_{1c} élevés (> 9 %). L'association avec des insulinosensibilisateurs est logique dans la mesure où la principale propriété des gliptines est d'être des insulinosécrétagogues. De plus, leur pouvoir insulinothérapeutique (effet incrétine) en fait plutôt des médicaments de la glycémie postprandiale que des médicaments de l'hyperglycémie basale. Lorsque l'on sait que l'impact absolu de l'hyperglycémie postprandiale sur le taux d'HbA_{1c} est constant et approximativement égal à 1 % (en point d'HbA_{1c}) quel que soit le niveau de l'HbA_{1c} chez le diabétique de type 2 [30], il n'est pas étonnant que l'efficacité de ces médicaments en termes de chute du taux d'HbA_{1c} reste limité à moins de 1 %. Un aspect positif est le côté « intelligent » de leur action. Dans la mesure où leur effet insulinothérapeutique est glucodépendant, le risque d'hypoglycémie est faible ou nul. Cette observation est intéressante, en particulier lorsque la prescription des gliptines est mise en balance avec celle des autres insulinosécrétagogues non dépendant du glucose : les gliinides ou les sulfonurées.

Références

- [1] Nathan DM. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? N Engl J Med 2007;356:437-40.
- [2] Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004;351:1106-18.

- [3] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43. Erratum In: N Engl J Med 2007;356:1387-8.

- [4] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - An interim analysis. N Engl J Med 2007;357:28-38.

- [5] Rosen CJ. The rosiglitazone story - Lessons from an FDA advisory committee meeting. N Engl J Med 2007;357:844-6.

- [6] Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 2002;287:360-72.

- [7] Monnier L, Colette C, Thuan J-F, et al. Insulin secretion and sensitivity as determinants of HbA_{1c} in type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 2006;36:231-5.

- [8] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. Diabetes Care 2003;26:881-5.

- [9] Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with Type 2 diabetes. Horm Metab Res 2007;39:683-6.

- [10] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:492-8.

- [11] Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2004;47:357-66.

- [12] Holst JJ. Glucagon-like peptide 1: physiology and therapeutic potential. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2005;12:56-62.

- [13] Sinclair EM, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 agonists and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: new therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2005;12:146-51.

- [14] Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type 1 diabetes. Diabetes Care 1996;19:580-6.

- [15] Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 2007;30:1335-43.

- [16] Rosenstock J, Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007;14:98-107.

- [17] Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2534-71.

- [18] Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman D; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2632-7.

Aspects thérapeutiques

[19] Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;39:218-23.

[20] Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-23. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30:1330.

[21] Dejager S, Lebeaut A, Couturier A, Schweizer A. Sustained reduction in HbA1c during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:A29 [Abstract 120-OR].

[22] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.

[23] Williams-Herman D, Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford J, Johnson J. Initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin provides substantial glycemic improvement and HbA1c goal attainment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:319 [Abstract P880].

[24] Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-5.

[25] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

[26] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients

with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.

[27] Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:166-74.

[28] Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:175-85.

[29] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-55.

[30] Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise degradation of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:263-9.



**L. Bordier¹, B. Fève², J-P. Leberre¹,
O. Dupuy¹, H. Mayaudon¹, B. Bauduceau¹**
¹Service d'Endocrinologie, Hôpital d'Instruction
des Armées Bégin, Saint-Mandé, France
²Service d'Endocrinologie, Hôpital de Bicêtre,
AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Mots-clés

- Incrétine
- Pression artérielle
- Fonction cardiaque
- Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires des incrétines

Les incrétines sont des molécules particulièrement prometteuses dans la prise en charge des diabétiques de type 2. Leur originalité tient d'abord à leur mode d'action à la fois sur les cellules α et β pancréatiques, mais aussi à leurs effets extra-pancréatiques (ralentissement de la vidange gastrique et induction de la satiété) qui renforcent leurs propriétés hypoglycémiantes. Parmi ces effets pléiotropes, on distingue une action particulière sur le système cardiovasculaire.

Les effets cardiovasculaires du GLP-1 semblent également passer par d'autres récepteurs extra-cardiaques comme le suggère la présence de récepteurs au GLP-1 au niveau du système nerveux central dans des zones intervenant dans la régulation du système cardiovasculaire [4] ou au niveau des cellules endothéliales [5]. Enfin, les récepteurs au GLP-1 exprimés dans le cœur ou le rein pourraient être des variants du récepteur connu du GLP-1 [2].

Physiologie

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) circule sous deux formes actives : le GLP-1 (7-37) et le GLP-1 (7-36) amide. La majorité du GLP-1 circulant correspond à cette dernière forme. Il est ensuite rapidement dégradé par la *dipeptidyl-peptidase IV* (DPP-IV) sous deux formes : le GLP-1 (9-37) et le GLP-1 (9-36) amide. Le récepteur du GLP-1 a été cloné en 1992. Il s'agit d'un récepteur hétérodimérique à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Il appartient à la même famille que celle du récepteur du glucagon et du GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) [1]. Il est exprimé au niveau du pancréas, du tractus intestinal, de l'estomac, des poumons, mais aussi au niveau du cerveau, des reins et du cœur de l'homme et des rongeurs [1, 2]. Au niveau cardiaque, sa localisation cellulaire n'est pas précisément connue [3, 4].

L'effet sur la pression artérielle

Les données expérimentales

Le GLP-1 exerce un effet diurétique et natriurétique [6]. Les récepteurs du GLP-1 sont ainsi fortement exprimés au niveau rénal dans les cellules tubulaires proximales du porc [7] ou des rats [2]. L'administration de GLP-1 provoque chez le rat une augmentation dose-dépendante de l'excrétion d'eau et de sodium. Celle-ci est liée à une inhibition de la réabsorption tubulaire proximale par un mécanisme qui reste encore inconnu [6, 7] ; chez le rat, le GLP-1 augmente le taux de filtration glomérulaire uniquement chez les animaux ayant conservé une innervation rénale intacte. Le mécanisme impliqué semble être l'activation du système rénine-angiotensine par le biais du système sympathique sur lequel agit le GLP-1. L'effet natriurétique dose-dépendant est confirmé chez l'homme sain ou chez le

Correspondance :

Docteur Lyse Bordier

Service d'endocrinologie, HIA Bégin
69, avenue de Paris - F-94160 Saint-Mandé
lbordier@club-internet.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2008 - Suppl. 1

Aspects thérapeutiques

sujet obèse et insulino-résistant. Cette action est favorable puisque que ces patients, diabétiques de type 2 et insulino-résistants, présentent une rétention hydrosodée liée à une augmentation de réabsorption du sodium. Celle-ci joue un rôle délétère dans la survenue d'une hypertension artérielle (HTA). Chez les diabétiques de type 2 chez lesquels le GLP-1 est diminué, l'administration de cette incrépine pourrait par ce mécanisme diminuer la pression artérielle [8].

Toutefois, de façon surprenante, les expériences animales donnent des résultats discordants.

Chez le rat, l'administration aiguë de GLP-1 provoque un effet hypertensif dose-dépendant. Il engendre une élévation significative des pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) et de la fréquence cardiaque [9]. Cet effet n'est pas médié par les récepteurs α ou β adrénergiques des catécholamines puisqu'il n'est pas modifié par le prétraitement par la reserpine, le propranolol ou la phentolamine. En revanche, chez les rats Dahl S (qui développent une HTA sévère lorsqu'ils sont nourris avec un régime riche en sel), l'administration chronique de GLP-1 limite le développement de l'HTA, améliore la fonction endothéliale et prévient les conséquences cardiaques et rénales de l'HTA. Cette action est liée à son pouvoir diurétique et natriurétique [10].

L'existence de récepteurs du GLP-1 au niveau de zones cérébrales intervenant dans la régulation tensionnelle (noyau du faisceau solitaire) a fait évoquer un mécanisme d'action central.

Dans cette optique, l'équipe de Barragan [11] a comparé chez le rat l'administration du GLP-1 par voie intra-cérébro-ventriculaire et par voie veineuse périphérique. Il apparaît que chez le rat, l'action du GLP-1 intervient sur les paramètres vasculaires à la fois par un mécanisme central et périphérique. Le nerf vague joue ainsi un rôle dans la transmission du signal du système nerveux central vers la périphérie.

Yamamoto et coll. confirment ces données en prouvant par ailleurs que l'administration intra-cérébro-ventriculaire de GLP-1 active le système nerveux sympathique [12].

Les données chez l'homme

L'effet du GLP-1 sur la fonction endothéliale a été évalué chez des patients

diabétiques coronariens comparés à des sujets non diabétiques et indemnes de coronaropathie. Le GLP-1 possède une action favorable et améliore la fonction endothéliale chez les diabétiques, mais n'a aucune action chez les sujets contrôlés. Le mécanisme d'action chez les diabétiques semble indépendant de l'insuline [5].

Chez l'homme, les études réalisées sur 14 semaines avec le liraglutide, un analogue du GLP-1, ont mis en évidence une réduction significative de la PAS de 5,2 à 7,9 mmHg par rapport au placebo. Les modifications de la PAD et de la fréquence cardiaque n'étaient pas significatives [13].

Les effets sur la fonction cardiaque

Les données expérimentales

Au niveau pancréatique, l'activation du récepteur du GLP-1 induit celle de l'adénylase cyclase qui entraîne une augmentation de l'AMP cyclique (AMPC), de la protéine kinase A et finalement une majoration du calcium intracellulaire.

Au niveau cardiaque, l'effet du GLP-1 a été évalué *in vitro* sur des cardiomyocytes isolés de rats adultes et comparé à l'action d'un agoniste adrénergique, l'isoprotérénol (ISO) [14].

La stimulation β adrénergique active l'adénylase cyclase, augmente l'AMPC, la protéine kinase A et exerce une action inotrope positive.

L'administration de GLP-1 induit une augmentation d'AMPC comparable à celle induite par l'ISO. Cependant, tandis que l'ISO possède un effet inotrope positif, le GLP-1 a un effet opposé, inotrope négatif. Le GLP-1 n'induit aucun effet sur le pic calcique. Cet effet disparaît lorsque l'action d'acidification intracellulaire du GLP-1 est inhibée.

Le GLP-1 induit une diminution de la réponse des myofilaments au calcium liée à une acidification intracellulaire.

Cette expérience suggère une voie de signalisation différente de celles des catécholamines [14].

Les expériences *in vivo* [15] chez les souris ayant une délétion complète du gène du récepteur du GLP-1 ont permis de mieux préciser l'effet du GLP-1 sur le cœur.

Ces jeunes souris âgées de deux mois ont une fréquence cardiaque au repos plus basse et une pression télédiastolique du ventricule gauche plus élevée que les souris sauvages. À cinq mois, l'épaisseur du ventricule gauche se trouve majorée. L'injection d'insuline chez ces souris déficientes a un effet délétère marqué par une altération de la contractilité du ventricule gauche et de la fonction diastolique. La contractilité du ventricule gauche était également réduite après injection d'épinéphrine chez ces animaux, ce qui suggère un rôle important du récepteur du GLP-1 dans l'acquisition de la structure et de la fonction *in vivo* des cellules cardiaques de ces rats.

Le rôle cardioprotecteur du GLP-1 a été évalué sur des rats ayant subi des ligatures coronaires. Les expériences ont été menées *in vitro* sur des cœurs isolés (en l'absence d'insuline endogène) et *in vivo* chez des animaux (en présence d'insuline endogène). Ces deux types d'expériences permettent d'évaluer le rôle direct du GLP-1, indépendamment de son action d'insulino-sécrétagogue. Dans les deux types d'expériences, le traitement préalable par le GLP-1 permet de réduire significativement la taille du territoire infarcté. Cette action bénéfique est inhibée par l'antagoniste du GLP-1 (l'exendine 9-39), par les inhibiteurs de l'AMPC et de certaines kinases protectrices, ce qui suggère l'implication de ces éléments dans cette action bénéfique du GLP-1 [16].

Le GLP-1 exerce aussi un effet direct sur le cœur de rat dans les conditions normales ou après ischémie myocardique, en triplant la consommation myocardique de glucose grâce à l'augmentation de production de NO (nitric oxide) et à la translocation de GLUT1, c'est-à-dire par un mécanisme d'action différent de celui de l'insuline [17].

Un modèle de myocardiopathie dilatée a été induit chez le chien par stimulation cardiaque répétée pendant 28 jours. Chez ces animaux malades, l'administration de GLP-1 améliore les performances du ventricule gauche, diminue la pression télédiastolique, la fréquence cardiaque, les résistances vasculaires périphériques, les taux circulants de norépinéphrine. Le GLP-1 augmente la consommation myocardique de glucose en majorant sa sensi-

bilité à l'insuline. Ces faits ne sont pas constatés chez des animaux sains [18]. Les mêmes résultats ont été reproduits avec le GLP-1 (9-36) amide qui est le métabolite du GLP-1 (7-36) amide. Ce métabolite est présent en plus grande quantité que le GLP-1 (7-36) amide, qui est rapidement dégradé par la DPP-IV. Cette expérience démontre que le GLP-1 (9-36) amide est un métabolite actif [19]. De même, l'administration de GLP-1 chez des chiens ayant subi une occlusion coronaire brève diminue la sidération myocardique après reperfusion [20].

Les données chez l'homme

L'administration chronique (pendant cinq semaines) de GLP-1 chez des patients diabétiques ou non présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA III ou IV) a une action favorable. Elle améliore la FEVG (de 21 à 27 %), la consommation d'oxygène (VO_2 max), la qualité de vie et le test de marche [21].

Dix patients présentant un infarctus aigu compliqué d'insuffisance cardiaque (Killip III et IV) et traités par angioplastie coronaire ont reçu du GLP-1 dans les 2 à 4 heures après la réussite de l'angioplastie et pendant les 72 heures suivantes. Les résultats sont favorables, que les patients soient diabétiques ou non, avec une amélioration significative de la FEVG (de 29 à 39 %) par rapport aux sujets contrôles [22].

Points essentiels

Le GLP-1 possède des effets pléiotropes intéressants notamment le système cardiovasculaire.

Les données expérimentales montrent un effet inotrope négatif sur les cardiomyocytes isolés. En revanche, son action est favorable sur un cœur défaillant permettant une amélioration des performances cardiaques.

Les études cliniques notent une réduction significative de la pression artérielle systolique.

Le GLP-1 intervient par lui-même sur le système cardiovasculaire par la stimulation de l'insulinosécrétion et par une action centrale, mais sans doute également par l'intermédiaire de l'un de ses métabolites, le GLP-1(9-36) amide.

Conclusion

Le GLP-1 joue sur le système cardiovasculaire un rôle important qui devra être pris en compte. L'effet est variable selon les espèces animales et le mode d'administration, aigu ou chronique. Chez l'homme, à l'état basal, son rôle est plutôt dépresseur avec une inhibition de la contractilité myocardique. En revanche, sur un cœur défaillant, le rôle est plutôt favorable puisqu'il améliore les performances cardiaques. Toutefois, ces données expérimentales doivent être confirmées par des études cliniques plus précises. L'action cardiaque du GLP-1 est expliquée par l'augmentation de la sécrétion de l'insuline, par un effet central et sans doute également par l'intermédiaire de l'un de ses métabolites, le GLP-1 (9-36) amide. Ce dernier agirait sur son propre récepteur qui reste à découvrir. Le GLP-1 exerce ainsi un effet cardiovasculaire potentiellement intéressant, surtout chez le sujet fragile ou à risque, mais qui reste à confirmer.

Références

- [1] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
- [2] Bullock BP, Heller RS, Hebener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968-78.
- [3] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-65.
- [4] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins:GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
- [5] Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209-E1215.
- [6] Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002;434:163-7.
- [7] Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept* 2007;141:120-8.
- [8] Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3055-61.
- [9] Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994;266:E459-E466.
- [10] Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003;21:1125-35.
- [11] Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999;277:E784-E791.
- [12] Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43-52.
- [13] Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1608-10.
- [14] Vila Petroff mg, Egan JM, Wang X, Sollott SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2001;89:445-52.
- [15] Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242-52.
- [16] Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-51.
- [17] Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and posts ischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1106-13.
- [18] Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-61.
- [19] Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2401-H2408.
- [20] Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:303-8.
- [21] Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- [22] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.



J.-F. Blicklé
Service de Médecine Interne,
Diabète et Maladies Métaboliques,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Strasbourg, France

Mots-clés

- Sitagliptine
- Vildagliptine
- Effets indésirables

Correspondance :

Professeur Jean-Frédéric Blicklé
Service de Médecine Interne
Clinique Médicale B - Hôpital Civil
1, place de l'Hôpital
F-67091 Strasbourg cedex
Jean-Frederic.Blickle@chru-strasbourg.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Tolérance clinique et biologique des inhibiteurs de la DPP-4

Deux voies thérapeutiques ont été développées dans le but de restaurer l'effet incrétine chez le diabétique de type 2 : celles des analogues du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et celle des inhibiteurs de la DPP 4 (*dipeptidyl peptidase-4*) [1]. La première aboutit à des concentrations circulantes de l'hormone largement supraphysiologiques avec des bénéfices indirects sur le contrôle glycémique par une action supplémentaire sur la glycémie postprandiale liée au ralentissement de la vidange gastrique et à la perte pondérale résultant d'une action centrale sur la prise alimentaire ; ces effets favorables sont contre balancés par une tolérance digestive souvent problématique et des incertitudes sur les risques de nésioblastose qu'ils pourraient entraîner à long terme. Les inhibiteurs de la DPP-4 en revanche, restaurent chez le patient diabétique des taux circulants physiologiques de GLP-1 en réduisant par compétition l'activité de l'enzyme responsable de sa dégradation. Cette voie thérapeutique apparaît par conséquent séduisante, d'autant qu'elle permet une administration orale du traitement. Elle pose toutefois des problèmes spécifiques de tolérance liés au fait que la DPP-4 participe à la protéolyse de nombreuses autres substances endogènes et que certains inhibiteurs sont insuffisamment sélectifs pour l'enzyme [2].

Dans cette brève revue, nous envisagerons successivement des aspects généraux, puis nous aborderons les données de tolérance clinique et biologique des deux inhibiteurs de la DPP 4

ayant obtenu une AMM européenne, la sitagliptine et la vildagliptine.

La dipeptyl peptidase-4 (DPP-IV ou DPP-4 ou DP4) et ses inhibiteurs

Le DPP-4, également connue sous la dénomination de CD26, est une peptidase de 776 amino-acides ancrée à la membrane cellulaire et présente dans de nombreux tissus [2, 3]. Elle est également trouvée dans le plasma sous forme soluble. Elle exerce ses effets biologiques par deux mécanismes distincts :

- activation et prolifération cellulaire T via l'interaction de CD26 avec d'autres antigènes membranaires, en particulier la protéine tyrosine phosphatase CD45 ;
- fonction enzymatique conduisant au clivage de peptides dotés d'un résidu Proline ou Alanine en position N-2, mais également susceptible d'agir avec une spécificité moindre sur des peptides plus volumineux [3], assurée par les formes membranaires et circulantes de la DPP-4. En dehors des incrétines, GLP-1 et GIP (*glucose-dependent insulin releasing polypeptide*), de nombreux peptides représentent, *in vitro* du moins, des substrats potentiels de la DPP-4 :

- neuropeptides, en particulier le *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP), le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), le *gastrin-releasing peptide* (GRP), le neuropeptide Y (NPY) et la *growth-hormone-releasing hormone* (GHRH) ;

- autres peptides régulateurs, GLP-2 et peptide YY (PYY) ;
- nombreuses chemokines et cytokines.

L'inhibition de la DPP-4 est donc susceptible d'occasionner des effets indésirables par interférence avec la fonction immunitaire de CD26 et par la modification du métabolisme des divers substrats peptidiques de l'enzyme. À ce jour toutefois, aucune manifestation susceptible d'être rapportée à ces effets potentiels n'a été rapportée et il n'est pas clairement établi que la DPP-4 soit susceptible d'exercer *in vivo* un effet sur l'ensemble de ses substrats identifiés *in vitro*, ni s'il existe d'autres voies métaboliques principales ou de suppléance pour ces substances. De même, le rôle de l'activité catalytique dans la fonction immunitaire de CD26 et son importance réelle sont assez mal connus. Il semble en fait que les concentrations d'inhibiteur de la DPP-4 nécessaires pour réduire *in vivo* l'activité cellulaire T sont nettement supérieures à celles atteintes en thérapeutique [4].

Ce qui est en revanche mieux établi par les études de toxicologie animale est l'importance de la sélectivité des inhibiteurs de la DPP-4 pour cette enzyme [5]. En effet, au moins deux dipeptidyl-peptidases humaines, DPP-8 et DPP-9, dont les fonctions sont actuellement mal connues, sont structurellement très proches de la DPP-4. La DPP-8 et la DPP-9 n'ont pas de domaine transmembranaire et exercent probablement leur effet protéolytique dans le cytosol, mais il est possible qu'elles soient sécrétées lors d'une activation cellulaire. Chez l'animal, l'inhibition de ces enzymes provoque divers effets parfois mortels : cytopénies hématologiques, alopecie, nécroses cutanées, diarrhées sanglantes [6]. Des inhibiteurs pharmacologiques insuffisamment spécifiques de la DPP-4 pourraient entraîner de tels effets, de sorte que sur le millier de molécules inventées, seules quelques unes ont connu un développement clinique et deux sont actuellement disponibles [2].

Effets indésirables de la sitagliptine et de la vildagliptine

Dans l'ensemble, la tolérance des deux molécules apparaît excellente dans les

divers essais de monothérapie ou de combinaison versus placebo et comparateur.

Hypoglycémies

Du fait du caractère strictement glucose-dépendant de l'effet du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline et de glucagon, on peut s'attendre à un faible risque d'hypoglycémies des inhibiteurs de la DPP-4. De fait, les études de phase II et III actuellement publiées ont effectivement trouvé une incidence d'hypoglycémies faible et comparable à celle du placebo sous sitagliptine en monothérapie ou en association avec la metformine ou une glitazone [7].

Avec la vildagliptine, quelques cas d'hypoglycémies mineures ont été rapportés dans les essais de phase II et III contre placebo, sans relation avec la dose utilisée [8, 9] et une incidence légèrement plus forte d'hypoglycémies, sans signification statistique, a été observée sous vildagliptine que sous metformine (0,6 % vs 0,4 %) et, en association à la metformine, également légèrement plus forte sous vildagliptine que sous pioglitazone (0,3 % vs 0 %) [10]. Même en cas d'association avec le glibenclamide [11] ou avec l'insuline [12], le risque d'hypoglycémies mineures n'a pas été significativement majoré et aucune hypoglycémie sévère n'a été observée.

Par comparaison aux sulfamides hypoglycémisants, le risque d'hypoglycémie est nettement réduit, que ce soit en monothérapie ou en association à la metformine [13, 14].

Effets indésirables digestifs

Rattachés à l'effet du GLP-1 sur la vidange gastrique, les troubles digestifs, dominés par les nausées et plus rarement les vomissements, pesanteurs digestives, diarrhées, ont été particulièrement étudiés. Qu'il s'agisse de la sitagliptine ou de la vildagliptine, leur incidence est faible, absolument comparable à celle du placebo dans les études de monothérapie ou d'association à la metformine [4, 7, 9, 15]. Une très légère augmentation de leur fréquence de survenue a été observée dans un essai d'association de la sitagliptine à la pioglitazone [16]. Aucun arrêt de traitement pour intolérance digestive n'a toutefois été enregistré et la tolérance

digestive des gliptines s'est avérée meilleure que celle de la metformine.

Poids

Alors que le traitement par analogues du GLP-1 s'accompagne d'une réduction pondérale liée à son effet anorexigène central, les inhibiteurs de la DPP-4 se sont avérés neutres sur le poids dans l'ensemble des essais réalisés contre placebo [4, 7, 9, 15].

Autres effets indésirables

- À ce jour, aucun effet indésirable grave n'a été imputé à la sitagliptine ou la vildagliptine.

- Aucune modification des paramètres biologiques usuels, ni de l'électrocardiogramme, n'a été enregistrée.

- Les seuls effets indésirables [7, 9] observés avec une fréquence d'au moins 5 % et supérieure à celle du placebo ont été des rhinopharyngites sous sitagliptine en monothérapie (5,2 % vs 3,3 %), des infections des voies aériennes supérieures sous sitagliptine en addition à une glitazone (6,3 % vs 3,4 %) et sous vildagliptine en monothérapie (4,9 % vs 2,7 %), ainsi que des céphalées sous sitagliptine associée à une glitazone (5,1 % vs 3,9 %) et sous vildagliptine en monothérapie (7 % vs 5,5 %).

Conclusion

Les inhibiteurs de la DPP-4 actuellement disponibles offrent donc dans les conditions actuelles de leurs Autorisations de mise sur le marché (AMM) un excellent profil de tolérance à moyen terme, assortie d'une extrême facilité d'emploi liée à l'absence d'adaptation posologique. Les rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice à long terme devront faire l'objet d'études d'événements cliniques de durée plus prolongées et d'analyses des données de pharmacovigilance après leur mise sur le marché.

Aspects thérapeutiques

À retenir

La sitagliptine et la vildagliptine présentent toutes deux un excellent profil de tolérance clinique et biologique dans les essais contrôlés à court et moyen terme.

Aucun effet indésirable grave imputable au traitement et aucune sortie d'étude pour événement indésirable n'ont été rapportés.

Le risque négligeable d'hypoglycémies et la neutralité pondérale représentent des atouts intéressants par comparaison aux sulfamides hypoglycémisants et aux glinides.

À ce jour, aucun effet indésirable susceptible d'être rattaché à un défaut d'inactivation d'autres substrats peptidiques potentiels de la DPP-4 n'a été rapporté.

De même, aucun effet indésirable lié à une possible immunodépression n'a été observé.

Des études à long terme devront être menées pour évaluer plus précisément le rapport bénéfice/risque de cette nouvelle voie thérapeutique.

Références

- [1] Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagons like peptide 1. *Diabetes* 2004;53:2181-9.
- [2] Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005;1751:33-44.
- [3] Todd JF, Bloom SR. Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabet Med* 2007;24:223-32.
- [4] Miller SA, St Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40:1336-43.
- [5] Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006;60:1454-70.
- [6] Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005;54:2988-94.
- [7] Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:761-7.
- [8] Ristic S, Bates C. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drug Today (Barc)* 2006;42:519-31.
- [9] Henness S, Keam SJ. Vildagliptin. *Drugs* 2006;66:1989-2001;discussion:2002-4.
- [10] Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90.
- [11] El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4165-71.
- [12] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-55.
- [13] Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-80.
- [14] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- [15] Ahrén B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:431-42.
- [16] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.



B. Charbonnel
Clinique d'Endocrinologie, Maladies
Métaboliques et Nutrition,
Hôtel Dieu, Nantes, France.

Mots-clés

- Hypoglycémiant oraux
- Inhibiteurs DPP4
- Stratégie de traitement

Place des inhibiteurs DPP-4 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2

Introduction

Le traitement du diabète de type 2 vise à prévenir les complications micro- et macrovasculaires de la maladie, ou à en stopper l'évolution si ces complications sont installées. La stratégie de traitement comporte deux volets.

Les stratégies des traitements non hypoglycémiant, normaliser la pression artérielle, normaliser les lipides, prescrire des médicaments à visée vasculaire, etc. Cet aspect de la stratégie de traitement est essentiel et son efficacité est mieux validée, du moins dans le domaine cardiovasculaire, que le volet hypoglycémiant de la stratégie de traitement. Compte tenu de ce qu'on sait de leurs actions, les inhibiteurs DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) ne s'inscrivent en rien dans ce volet non hypoglycémiant de la stratégie de traitement du diabète de type 2 : ils n'ont pas d'effet, ou à la marge, sur la pression artérielle ; ils n'ont pas d'effet, ou à la marge, sur les lipides ; ils n'ont vraisemblablement pas d'effet vasculaire spécifique, même si il existe des récepteurs GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) au niveau cardiaque.

La stratégie du traitement hypoglycémiant, c'est dans ce seul cadre que se situent les inhibiteurs DPP-4

le moins les complications microvasculaires de la maladie. Chacun s'accorde sur une valeur-cible stricte de l'HbA_{1c}, si possible inférieure à 6 %. La valeur recommandée par les principales recommandations qui datent de fin 2006, ADA/EASD (*American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes*) consensus statement [1] mis à jour en 2008 [2], ou en France par la Haute Autorité de santé (HAS) [3], se situe entre 6 % à 6,5 % (HAS) et 7 % (ADA/EASD) suivant les compromis que les groupes de recommandations ont été amenés à proposer entre un objectif théorique bas sur lequel ils s'accordent et ce qui leur est apparu comme réalisable en pratique.

La question de savoir s'il faut ajouter à l'HbA_{1c} une valeur-cible de la glycémie postprandiale (par exemple < 1,50 g/l), au nom du vraisemblable effet délétère des « pics » hyperglycémiques, reste en 2008 une question débattue qui n'a pas beaucoup progressé en 15 ans... Les grandes études en cours (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - ACCORD*, *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation - ADVANCE*) permettront d'affiner la valeur-cible d'HbA_{1c} à recommander, mais ne feront pas avancer la question de l'intérêt d'y adjoindre ou non un objectif postprandial.

Pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}, l'arsenal des médicaments hypoglycémiantes s'est considérablement enrichi puisqu'il compte en 2008 près de 10 classes thérapeutiques ! C'est plus que les médicaments pour la pression artérielle et bien plus que les médicaments pour

Correspondance :

Professeur Bernard Charbonnel
Clinique d'Endocrinologie,
Maladies Métaboliques et Nutrition
Hôtel Dieu, 1, place Alexis Ricordeau
F-44093 Nantes cedex 1
bernard.charbonnel@univ-nantes.fr

La stratégie du traitement hypoglycémiant du diabète de type 2 en 2008 : vue générale

L'objectif de cette stratégie est de normaliser la glycémie, ce qui prévient à tout

Place des inhibiteurs DPP-4 dans les stratégies thérapeutiques

les lipides. Les principales caractéristiques de ces classes thérapeutiques, auxquelles on pourrait ajouter le rimonabant, sont résumées sur le *tableau 1*, empruntée à la réactualisation récente du consensus conjoint ADA/EASD [2]. Cette diversification des traitements disponibles constitue une mini-révolution, vis-à-vis de laquelle les futures recommandations devront essayer de mettre un peu d'ordre.

En effet, les recommandations actuelles, qu'il s'agisse du *consensus statement* ADA/EASD ou des recommandations HAS, qui datent il est vrai de 2006, sont assez conservatrices puisqu'elles ne retiennent

que quatre classes thérapeutiques (metformine, sulfamides, glitazones, insulines) avec trois messages fort : metformine pour tout le monde en première intention, utilisation très fréquente des traitements combinés (c'est-à-dire adjonction à la metformine), ne pas hésiter pour l'insuline. La *figure 1* schématise cet algorithme de la stratégie du traitement recommandé fin 2006.

La place des « nouveaux médicaments » disponibles en 2008 est donc définie par leur Autorisation de mise sur le marché (AMM), généralement en adjonction à la metformine (parfois en adjonction à une bithérapie orale, par exemple pour

l'exénatide) lorsque l'HbA_{1c} est supérieure à 6,5 %. L'AMM de la sitagliptine (Januvia®) et de la vildagliptine (Galvus®) est la suivante : en association à la metformine lorsque la metformine seule ne permet pas le contrôle glycémique. Il s'y ajoute quelques indications complémentaires : en association avec une glitazone lorsque la glitazone seule ne permet pas le contrôle glycémique ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant lorsque la metformine est contre-indiquée et lorsque le sulfamide seul ne permet pas le contrôle glycémique (Galvus®). Il est donc clair dans ces AMM que les inhibiteurs DPP-4 sont en 2008 des traitements de bithérapie orale, se situant à l'étape 2 de l'algorithme de la *figure 1*.

Tableau 1 : Les médicaments hypoglycémiantes disponibles en 2008 aux États-Unis selon le consensus statement ADA/EASD [1], mis à jour en janvier 2008 [2]. La vildagliptine n'est pas mentionnée car non disponible aux États-Unis à cette date. Ses caractéristiques sont à peu près les mêmes que celles de la sitagliptine [Extrait de la réf. 2].

Summary of glucose-lowering interventions as monotherapy			
Intervention	Expected decrease in A1C (%)	Advantages	Disadvantages
Step 1: Initial Lifestyle to decrease weight and increase activity	1-2	Low cost, many benefits	Fails for most in first year
Metformin	1-2	Weight neutral, inexpensive	GI side effects, rare lactic acidosis
Step 2: Additional therapy Insulin	1.5-3.5	No dose limit, inexpensive, improved lipid profile	Injections, monitoring, hypoglycemia, weight gain
Sulfonylureas	1-2	Inexpensive	Weight gain, hypoglycemia*
Thiazolidinediones (glitazones)	0.5-1.4	Improved lipid profile† Potential decreased risk of MI‡	Fluid retention, twofold increased risk of CHF, potential increased risk of MI‡, atherogenic lipid profile, weight gain, expensive
Other drugs	0.5-0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
α-Glucosidase inhibitors			
Exenatide	0.5-1.0	Weight loss	Injections, frequent GI side effects, expensive, little experience
Glinides	1-1.5§	Short duration	Three times/day dosing, expensive, hypoglycemia
Pramlintide	0.5-1.0	Weight loss	Injections, three times/day dosing, frequent GI side effects, expensive, little experience
Sitagliptin	0.5-0.8	Weight neutral	Little experience, expensive

*Severe hypoglycemia is relatively infrequent with sulfonylurea therapy. The longer-acting agents (e.g. chlorpropamide and glibenclamide [glyburide]) are more likely to cause hypoglycemia than glipizide, extended-release glipizide, glimepiride, or glizolamide. †Pioglitazone. ‡Rosiglitazone. §Repaglinide is more effective at lowering A1C than nateglinide. GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

Les atouts et les faiblesses des inhibiteurs DPP-4 pour les situer dans la stratégie du traitement hypoglycémiant

Il n'appartient pas à cet article d'entrer dans le détail des caractéristiques des inhibiteurs DPP-4, d'autant qu'elles sont décrites dans les autres articles de ce numéro spécial et dans diverses revues générales [4, 5], mais d'en dégager, de manière un peu abrupte, celles qui ont le plus de sens en clinique.

Les principaux atouts des inhibiteurs DPP-4

Une action hypoglycémiant globale tout à fait significative, de l'ordre de - 0,7 % d'HbA_{1c} en moyenne, davantage (à vrai dire comme pour tous les hypoglycémiantes oraux) si l'HbA_{1c} initiale avant prescription est plus élevée.

Une excellente tolérance : prescrire un inhibiteur DPP-4, c'est, en termes de tolérance, comme prescrire un placebo, sauf quelques épisodes rhinopharyngés mineurs supplémentaires, au demeurant non expliqués. En particulier, il n'y a pas de risque hypoglycémique et il n'y a pas de prise de poids. Cette excellente tolérance est un avantage clair vis-à-vis des autres options médicamenteuses, sulfamides hypoglycémiantes, glitazones, rimonabant, insulines... qui présentent chacune, peu ou prou, leurs effets indésirables propres.

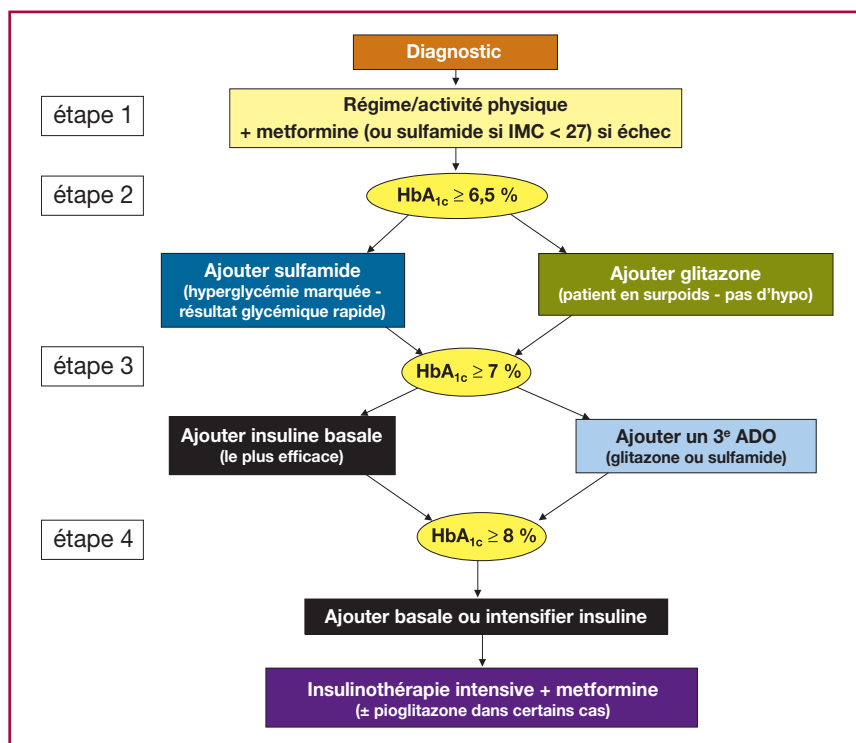


Figure 1 : L'algorithme recommandé fin 2006 de la stratégie de traitement, adapté d'après la HAS [3]. Le consensus statement ADA/EASD mis à jour en 2008 [2] diffère peu de cet algorithme : la principale différence est l'introduction de l'insuline comme option dès la deuxième étape de la stratégie de traitement.

Une action préférentielle sur la glycémie postprandiale : même si cette cible ne représente pas une priorité en regard de l'HbA_{1c}, cette action postprandiale préférentielle est une valeur ajoutée des inhibiteurs DPP-4, particulièrement utile dans des fourchettes relativement basses d'HbA_{1c}, entre 6,5 % et 7,5 %, où cette action postprandiale a le plus de sens clinique.

L'espoir d'une bonne durabilité d'effet, ce qu'on appelle parfois la préservation de la fonction β-cellulaire. Ce n'est bien sûr qu'un espoir, qui repose sur des données expérimentales chez l'animal, et qui reste donc à valider par des études cliniques chez l'homme.

Les principales faiblesses des inhibiteurs DPP-4

Une action hypoglycémiant moyenne sans doute un peu inférieure à celle des autres classes d'hypoglycémiantes oraux, sulfamides hypoglycémiantes ou glitazones, comme suggéré dans la *tableau 1*. Des

études face à face ont certes démontré une non infériorité de la sitagliptine comparée à un sulfamide hypoglycémiant (le glipizide) ou de la vildagliptine comparée à la rosiglitazone. En revanche, les deux inhibiteurs DPP-4 ont été inférieurs à la metformine en monothérapie, dans des études face à face avec la metformine, dont l'action hypoglycémiant globale a été par ailleurs montrée dans plusieurs études (en particulier l'étude ADOPT - *A Diabetes Outcome Progression Trial*) être la même que celle des sulfamides hypoglycémiantes ou des glitazones. C'est pourquoi le sentiment général en 2008, même si non formellement validé, est celui d'une action hypoglycémiant des inhibiteurs DPP-4 en moyenne un peu en dessous de celle des sulfamides hypoglycémiantes ou des glitazones.

Une incertitude sur la sécurité à long terme : cette incertitude est théorique, mais repose sur une éventuelle interaction des inhibiteurs DPP-4 avec certaines des nombreuses protéines de la famille DPP-

4, dont la plupart ont des fonctions inconnues, et qui pourraient être affectées par un inhibiteur DPP-4 de spécificité insuffisante vis-à-vis de ces nombreuses protéines. Il n'y a donc pas encore, en termes de sécurité d'emploi, le long recul clinique qui caractérise notamment les sulfamides hypoglycémiantes et la metformine.

Quelle place optimale en 2008 pour les inhibiteurs DPP-4 dans la stratégie de traitement ?

Cette place découle de ce qui vient d'être dit des atouts et faiblesses de ces médicaments : les inhibiteurs DPP-4 représentent une bonne option, lorsqu'on choisit un insulino-sécrétagogue, pour une intensification précoce du traitement, en cas de résultat insuffisant de la metformine en monothérapie (*Figure 2*).

Lorsque l'HbA_{1c} est un peu au-dessus des valeurs-cibles sous metformine employée seule, par exemple entre 6,5 % et 8 %, a fortiori entre 6,5 % et 7 %, le maniement des sulfamides hypoglycémiantes n'est pas très facile du fait du risque hypoglycémique, d'autant que l'étude ADOPT a par ailleurs bien confirmé leur médiocre durabilité d'effet. Les glitazones sont une bonne option en cas de phénotype d'insulinorésistance, sans risque hypoglycémique et avec une bonne durabilité d'action, mais on hésite parfois, notamment à cause d'une possible prise de poids. D'où l'intérêt des inhibiteurs DPP-4 dans cette situation d'intensification précoce du traitement pour une HbA_{1c} au-dessus des valeurs-cibles (mais pas trop), sous metformine seule : si on choisit un insulino-sécrétagogue plutôt qu'une glitazone, les inhibiteurs DPP-4 vont permettre d'atteindre presque toujours la valeur-cible dans cette situation, sans les difficultés (relatives) du maniement des sulfamides hypoglycémiantes et sans prise de poids. C'est dans des situations de déséquilibre plus marqué, par exemple si l'HbA_{1c} est supérieure à 8 % que leur faiblesse (relative) de puissance hypoglycémiant pourrait représenter un handicap alors qu'à l'inverse les sulfamides hypoglycémiantes sont alors rapidement efficaces.

Place des inhibiteurs DPP-4 dans les stratégies thérapeutiques

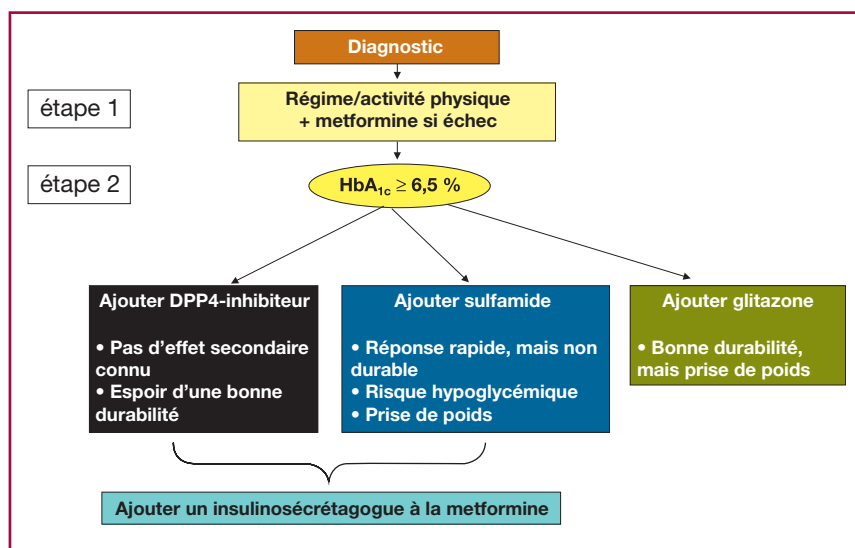


Figure 2 : La place optimale des DPP4-inhibiteurs dans la stratégie de traitement en 2008. On préférera les DPP4-inhibiteurs aux sulfamides hypoglycémiant pour les valeurs de HbA_{1c} entre 6,5 % et 8 %, les sulfamides hypoglycémiant au-delà de 8 %. Le rimonabant est une autre option, il n'est pas indiqué sur cette figure car son AMM n'est pas encore formellement celle d'un hypoglycémiant oral.

L'association d'un inhibiteur DPP-4 à un sulfamide hypoglycémiant, autrement dit de deux insulino-sécrétagogues, n'a pas une grande logique mécanistique, encore que les voies de stimulation de l'insulinosécrétion par les sulfamides hypoglycémiant et le GLP-1 peuvent apparaître comme complémentaires. C'est néanmoins une association validée, et l'ajout d'un inhibiteur DPP-4 à un sulfamide hypoglycémiant insuffisamment efficace en monothérapie est donc une option stratégique possible pour les patients chez qui on a choisi le sulfamide hypoglycémiant comme médicament de première intention. Il en va de même de

l'association d'un inhibiteur DPP-4 à une glitazone pour les rares patients ainsi traité en première intention. La complémentarité des mécanismes d'action est logique, ce qui ouvre la voie - en cours de validation - à l'ajout d'une glitazone en trithérapie orale à une association metformine + inhibiteur DPP-4 insuffisamment efficace.

D'autres situations où les inhibiteurs DPP-4 pourraient être intéressants sont en cours de validation, traitement combiné initial avec la metformine, association avec le rimonabant... mais, comme la trithérapie orale d'ailleurs, elles n'ont pas leur AMM en 2008.

À retenir

Les deux DPP4-inhibiteurs, sitagliptine et vildagliptine, ont des caractéristiques proches et leur place dans la stratégie de traitement est la même. Leurs principales caractéristiques sont les suivantes : réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} de 0,7 %, action préférentielle sur les glycémies postprandiales, pas d'effet secondaire connu. Leur place optimale est dans l'intensification précoce du traitement, si l'HbA_{1c} est supérieure à 6,5 % sous metformine en monothérapie.

Références

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;51:8-11.
- [3] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse et Recommandations). *Diabetes Metab* 2007;33:1S1-1S105. <http://www.has-sante.fr>
- [4] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- [5] Rosenstock J, Zinman B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:98-107.



P.-Y. Benhamou
Clinique d'Endocrinologie,
CHU de Grenoble, Grenoble, France.

Quel rationnel pour une utilisation thérapeutique des hormones incrétines chez le diabétique de type 1 ?

Mots-clés

- Incrétines
- GLP-1
- Diabète de type 1

Introduction

La récente mise à disposition du clinicien de substances thérapeutiques actives sur le système endocrinien des hormones incrétines, validées dans le cadre d'essais contrôlés conduits chez le diabétique de type 2, amène à s'interroger sur les perspectives d'application thérapeutique également chez le diabétique de type 1. Qu'il s'agisse des incréto-mimétiques agonistes du récepteur du GLP-1 (exénatide et liraglutide) ou des incréto-potentialisateurs inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] (sitagliptine et vildagliptine), leurs effets métaboliques sur les sécrétions de glucagon et d'insuline, leurs effets trophiques potentiels sur la masse cellulaire β -pancréatique et leurs effets physiologiques sur le système nerveux sont compatibles avec un bénéfice thérapeutique chez le diabétique de type 1. Nous nous proposons de passer en revue le rationnel d'une telle proposition et les éléments de preuve actuellement disponibles.

Bases physiologiques

Le GLP-1, produit du gène du proglucagon, est une hormone produite par les cellules intestinales L, en réponse à l'ingestion de nutriments, et capable de renforcer l'insulinosécrétion induite par le glucose. Cette potentialisation de l'effet insulinosécrétagogue induit par la nutrition entérale, appelée « effet incrétine », compte pour 50 à 70 % de l'insuline

sécrétée en réponse à la prise orale de glucose. L'« effet incrétine » est attribué principalement à deux hormones intestinales, le GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*) et le GIP (*Glucose-dependent insulinotropic peptide*). L'effet incrétine est émoussé chez le diabétique de type 2, obèse et insulino-résistant. Pour ce qui est du GLP-1, chez le diabétique de type 2, la réduction de l'effet incrétine est liée à une altération de la sécrétion de GLP-1 d'explication encore obscure, tandis que la réponse pancréatique au GLP-1 est conservée [1]. Chez le diabétique de type 1, certaines données suggèrent également une altération de la production de GLP-1 [2], mais cette notion est discutée et moins documentée. Ainsi, une étude appariant des diabétiques de type 1 à des témoins de même poids a retrouvé un profil similaire du GLP-1 en réponse à des repas-tests, même si le GLP-1 à jeun tendait à être plus bas [3]. À l'inverse, une autre étude a rapporté un défaut de réponse du GLP-1 au repas chez le diabétique de type 1 [4]. Une raison des discordances peut être méthodologique, liée à l'insulinothérapie exogène, dans la mesure où l'effet de l'insuline sur la production de GLP-1 n'a pas été exploré à ce jour. Il est intéressant de considérer que le rôle des incrétines est suspecté dès la phase de rémission suivant le diagnostic de diabète de type 1, dans la mesure où cette phase se caractérise par une amélioration de la réponse insulinosécrétoire au repas, sans amélioration parallèle de la réponse au glucose parentéral.

Correspondance :

Professeur Pierre-Yves Benhamou
Clinique d'Endocrinologie, CHU de Grenoble,
BP 217X - F-38043 Grenoble
PYBenhamou@chu-grenoble.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Médecine des maladies Métaboliques - Mars 2008 - Suppl. 1

Place des inhibiteurs DPP-4 dans les stratégies thérapeutiques

Effets métaboliques sur les sécrétions endocrines pancréatiques

Le GLP-1 exerce ses effets sur la cellule β par la liaison à un récepteur membranaire à protéine G. L'effet aigu de l'activation du récepteur GLP-1R sur la cellule β est d'induire une exocytose de l'insuline. Cette libération d'insuline est glucose-dépendante : elle passe par la voie de signalisation du glucose ; chez le diabétique de type 2, il y a restauration de la sensibilité au glucose par un effet sur le « *glucose sensor* » (transporteurs du glucose et hexokinases) de la cellule β . L'effet de l'activation chronique du GLP-1R de la cellule β est d'augmenter les réserves insulinosécrétoires, par effet sur l'expression génique de l'insuline et des acteurs du signal glucose [1]. En termes quantitatifs, chez le diabétique de type 2 débutant, une augmentation d'un facteur 10 du taux de GLP-1 augmente l'insulinosécrétion d'un facteur 2.

L'autre effet métabolique fondamental de l'activation du GLP-1R, important pour notre problématique, est l'inhibition de la sécrétion de glucagon. Son mécanisme est encore discuté. Un effet inhibiteur direct sur la cellule alpha est invoqué, dans la mesure où l'inhibition de la sécrétion de glucagon est documentée chez le diabétique insulino-prive. L'autre mécanisme serait indirect, lié à l'effet paracrine inhibiteur de l'insuline libérée par les cellules β sur les cellules α . Globalement GLP-1 exercerait un effet permanent tonique inhibiteur sur le glucagon, car la perfusion d'un antagoniste de GLP-1R chez des volontaires sains augmente le niveau circulant de glucagon et la glycémie à jeun.

Il est intéressant de souligner que dans la phase initiale de la maladie diabétique de type 1, au stade caractérisé par une rémission clinique, on observe une perte de la réponse insulinosécrétoire précoce au glucose intraveineux. D'après des données expérimentales obtenues chez le primate et des données cliniques indirectes, on estime que cette altération s'observe après réduction de la masse β -cellulaire d'au moins 50 % [5, 6]. Plus tard dans le cours évolutif de la maladie, lorsque l'insulinosécrétion résiduelle s'épuise, on considère qu'un défaut de la suppression de la production endogène

de glucose contribue à l'exacerbation de l'hyperglycémie postprandiale. Des données suggèrent que l'insulinothérapie intensive peut restaurer cette suppression de la production endogène de glucose à des niveaux physiologiques, argumentant le rôle de la carence insulinique dans cette anomalie [7]. Toutefois, cela est pris en défaut par l'observation quotidienne, notamment depuis l'avènement des holters glycémiques, montrant que des patients traités intensivement, certes par voie sous-cutanée, avec pompe externe et insulinothérapie fonctionnelle, continuent à présenter des hyperglycémies post-prandiales. Il y a donc une place pour d'autres facteurs explicatifs, notamment la production non régulée de glucagon.

Cette dernière est documentée de longue date, puisqu'il a été montré que lors d'une charge orale en glucose, les taux de glucagon n'étaient pas modifiés chez le diabétique de type 1, alors qu'ils diminuent chez des sujets témoins, tandis que la réponse du glucagon à un repas protéique ou à l'arginine peut être exagérée chez le diabétique [8-10]. Plus récemment, on a rapporté, chez des enfants diabétiques de type 1 depuis moins d'une année, une corrélation entre la glucagonémie et la glycémie postprandiale, une augmentation de la glycémie de 10 mmol/l correspondant à une montée de 20 % du glucagon [11].

Effet trophiques sur la masse cellulaire β -pancréatique

Sur différents modèles expérimentaux, l'activation de GLP-1R stimule la régénération cellulaire β , par un effet sur la prolifération cellulaire β et sur la néogenèse de cellules β à partir de précurseurs notamment canaux et acinaires, et inhibe l'apoptose des cellules β . La résultante est l'augmentation de la masse β cellulaire [12]. Cet effet trophique direct, impliquant de multiples voies métaboliques dominées par les signaux PDX-1, IRS-2 et Akt, a été documenté sur plusieurs modèles animaux de rongeurs. L'effet anti-apoptotique a été observé avec divers types d'agression (cytokines proinflammatoires, radicaux libres oxygénés). Il a été retrouvé avec des incrétilo-mimétiques, mais aussi avec des inhibiteurs de la DPP-4. Il s'ajoute à un effet trophique indirect, puisqu'un traitement par GLP-1 est en mesure de lever la glucolipotoxicité et de favoriser

une perte pondérale et, partant, de maintenir ou améliorer la masse cellulaire β . Fait intéressant, dans le modèle de diabète auto-immun de la souris NOD, l'exendine-4 a été montrée capable d'augmenter le taux de rémission induite par un traitement modulateur de l'auto-immunité reposant sur un anticorps anti-CD3 [13].

En revanche, les données humaines sont beaucoup plus ténues. On ne dispose que de quelques études *in vitro*, montrant que l'exposition au GLP-1 permet d'améliorer le maintien de l'intégrité d'îlots humains en culture, de réduire leur disparition apoptotique et de préserver leur fonction insulinosécrétoire [14]. D'autres études ont montré le potentiel du GLP-1 de favoriser la différenciation de pancréas fœtal humain ou de cellules canaux pancréatiques humaines en cellules insulinosécrétoires [15]. Toutefois, il faut rappeler que les îlots humains ont un moindre profil de vulnérabilité aux agents pro-apoptotiques que les îlots de rongeur. En tout état de cause, l'absence de technique de quantification ou d'imagerie des cellules β *in vivo* chez l'homme rend la question de l'effet trophique du GLP-1 sur le pancréas endocrine encore largement ouverte et spéculative.

Effets physiologiques sur le système nerveux

Des arguments expérimentaux obtenus chez le rongeur suggèrent que l'effet insulino-libérateur du GLP-1 implique une interaction avec le système neuronal intrapancréatique [16]. Il existe une signalisation GLP-1 au niveau du système nerveux central, dont la transmission vers le pancréas passe par le nerf vague, et participant à la stimulation de l'insulinosécrétion et à une stimulation du stockage hépatique du glucose en période postprandiale [17]. Il est intéressant de souligner que le processus auto-immun du diabète de type 1 n'est pas spécifique aux cellules β , mais implique également le tissu nerveux intra-insulaire [18]. Il a récemment été montré qu'une altération des neurones intra-insulaires, par la diminution de certains neuropeptides, participait au stress des îlots et à l'entretien de la réaction auto-immune [19]. Au niveau central, des travaux récents ont montré un effet neuroprotecteur de l'activation du GLP-1R chez le rongeur, en particulier

au niveau des processus d'apprentissage et de mémorisation [20].

Éléments cliniques disponibles chez le diabétique de type 1

Effets métaboliques

Il est établi que la perfusion intraveineuse de GLP-1 chez le diabétique de type 1 rendu hyperglycémique à jeun par la réduction de moitié de la dose d'insuline basale du soir est en mesure de réduire la glycémie du réveil de façon parallèle à une réduction de 50 % de la production de glucagon et à un doublement du taux de peptide C [21].

Cependant, les travaux chez le diabétique de type 1 ont surtout porté sur l'impact du GLP-1 sur la glycémie postprandiale. Une étude, conduite chez des diabétiques de type 1 récents conservant une insulinosécrétion en réponse au repas, a montré que la perfusion continue de GLP-1, alors que l'insulinothérapie du matin avait été interrompue, était en mesure de prévenir la montée glycémique faisant suite à un repas-test (Figure 1). Dans cette étude, on observait une inhibition de la montée des taux de glucagon et de polypeptide pancréatique, ainsi que de l'insuline endogène [22]. Un tel effet de limitation de la montée glycémique postprandiale a ensuite été reproduit chez des patients sans insulinosécrétion résiduelle, recourant à une auto-injection sous-cutanée de GLP-1 ou de placebo avant le repas, avec une réponse dose-dépendante, et là encore, une réduction de la réponse du glucagon et du polypeptide pancréatique [23]. Plus récemment, ces résultats ont été confirmés chez des diabétiques de type 1 insulino-prives, avec le recours à une injection d'exendine-4 préprandiale sans modification de l'insulinothérapie préalable, sans qu'il soit observé de manifestation hypoglycémique dans les 4 h de surveillance [24] (Figure 2).

Dans la mesure où l'effet bénéfique de la stimulation du GLP-1R sur la montée glycémique postprandiale est observé de façon reproductible chez le diabétique de type 1 sans insulinosécrétion résiduelle, il est tentant de le rapprocher de l'inhibition de la sécrétion de glucagon, indépendam-

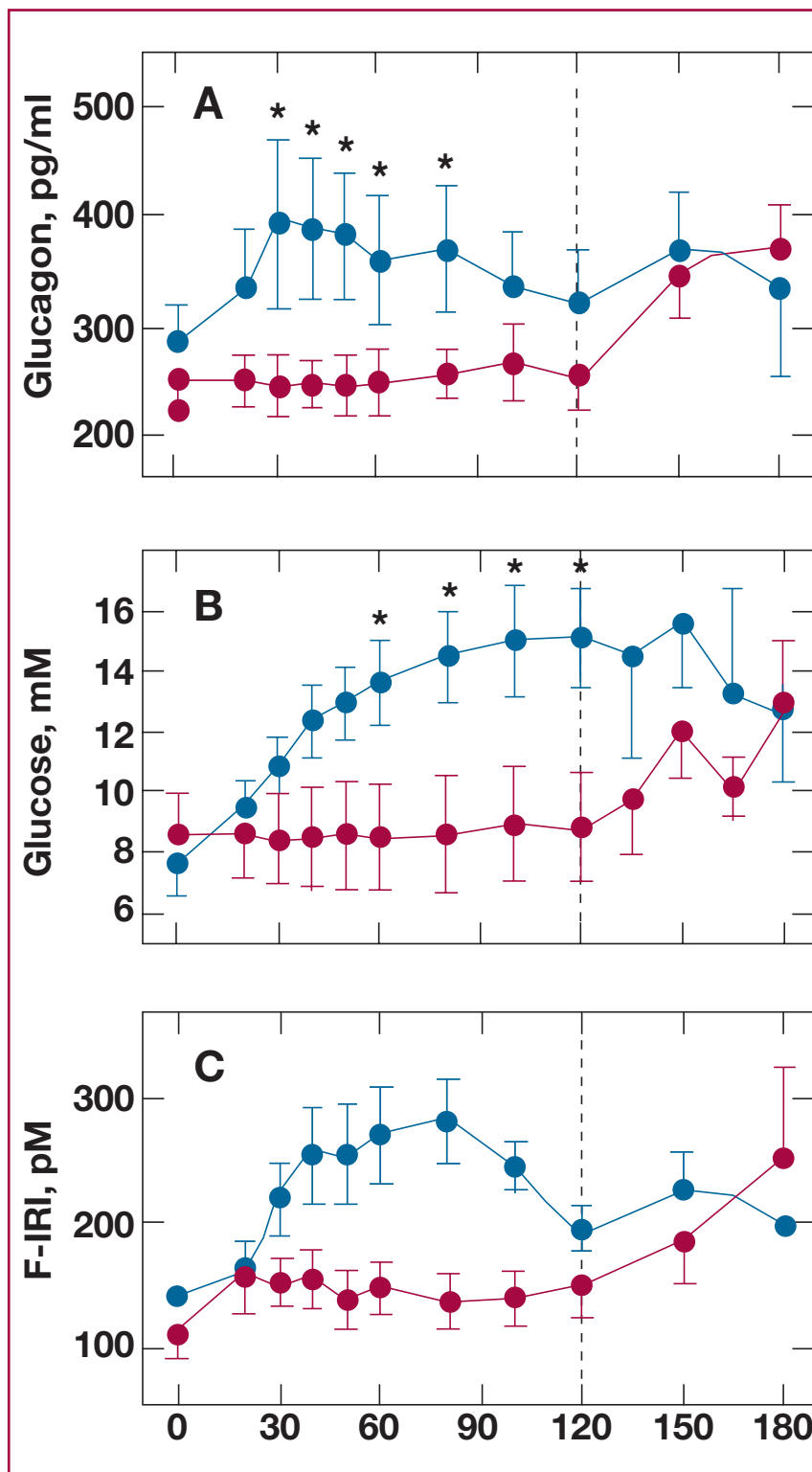


Figure 1 : Effets de la perfusion intraveineuse de GLP-1 (1,2 pmol/kg/min) [cercles rouges] ou de sérum physiologique [cercles bleus] sur les taux plasmatiques d'insuline (F-IRI), glucagon et glucose, après petit déjeuner test chez six volontaires diabétiques de type 1 récents peptide C positifs, sans injection d'insuline le matin du test [22].

Place des inhibiteurs DPP-4 dans les stratégies thérapeutiques

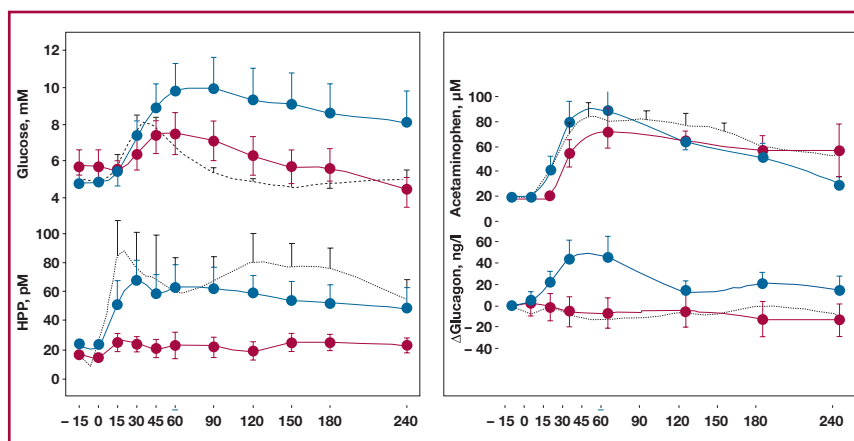


Figure 2 : Effets de l'injection sous-cutanée d'exendine-4 (0,03 µg/kg) [cercles rouges] ou de sérum physiologique [cercles bleus] sur les taux plasmatiques de glucagon, glucose, acétaminophène (reflétant la vidange gastrique) et polypeptide pancréatique (HPP), après repas test chez huit volontaires diabétiques de type 1 peptide C négatifs [24] (les traits pointillés correspondent à des volontaires non diabétiques).

ment de tout effet fonctionnel ou trophique sur la cellule β . Une autre explication, toutefois, réside dans le ralentissement de la vidange gastrique attribuable également au GLP-1 de façon bien documentée, et qui pourrait contribuer à mieux synchroniser les effets de l'insuline exogène et l'arrivée du glucose. Le rôle métabolique de la freination du polypeptide pancréatique reste également à clarifier. Enfin, les effets complexes du GLP-1 au niveau du système nerveux central et leurs liens avec le métabolisme constituent un large champ d'investigation, les actions sur la prise alimentaire et le poids n'en constituant qu'un aspect ponctuel. À cet égard, les données obtenues chez le diabétique de type 2 et le volontaire sain, montrant une réduction du poids et de la prise alimentaire sous GLP-1, n'ont pas encore reçu de confirmation chez le diabétique de type 1 [25, 26].

Par ailleurs, l'inhibition de la production de glucagon par des incréto-mimétiques ou des inhibiteurs de DPP-4 pourrait faire redouter une aggravation de la non perception des hypoglycémies chez certains diabétiques de type 1 anciens. Les données sont encore très limitées en la matière, une étude non publiée laissant entendre que l'administration d'un agoniste du GLP-1R ne bloquait pas la réponse endogène du glucagon à l'hypoglycémie [27].

Effets trophiques

L'approche de la réserve cellulaire β -pancréatique par des tests fonctionnels d'insulinosécrétion (hyperglycémie provoquée par voie veineuse potentialisée par l'arginine) est indirecte et n'apporte pas d'information suffisamment définitive pour le physiologiste ou le clinicien. En l'absence d'imagerie ou de méthode non invasive validée, le modèle de la transplantation d'îlots pancréatiques offre une certaine attractivité pour évaluer les effets trophiques du GLP-1, dans la mesure où la masse cellulaire de départ est connue. Des études pilotes ont été rapportées récemment, recourant à l'exénatide chez des receveurs d'une masse marginale d'îlots pancréatiques et montrant des signes de dysfonction du greffon. Les résultats rapportés sont non conclusifs quant à un effet trophique éventuel, les séries étant limitées à un nombre très faible de patients avec un recul court ; les données publiées font état d'une amélioration de la réponse insulinosécrétoire dans des études de clamp hyperglycémique [28], d'une réduction du ratio proinsuline/insuline, et d'une amélioration de l'hyperglycémie associée à l'hyperglucagonémie postprandiale [29]. Alors que des données expérimentales animales convergentes suggèrent que la modulation de la réponse immunitaire (par un anticorps anti-CD3) combinée à

un traitement par exénatide est susceptible d'augmenter le taux de rémission dans le modèle de diabète autoimmunitaire de la souris NOD [13], l'analyse du registre d'essais cliniques <http://www.ClinicalTrials.gov> ne retrouve que trois essais portant sur l'exénatide chez le diabétique de type 1, dont deux dans un contexte de greffe d'îlots, aucun essai à la révélation de la maladie, et aucun essai recourant à un inhibiteur de DPP-4.

Conclusion

Cette revue s'est concentrée sur les effets potentiels d'une hormone incréte, le GLP-1. On ne doit pas passer sous silence le rôle possible d'une autre incréte, le GIP, dans le métabolisme du diabétique de type 1. Vis-à-vis du glucagon, le GIP jouerait un rôle stimulant de la cellule α . À l'inverse, l'état diabétique *per se* serait responsable, tout au moins au niveau de la cellule β , d'une ubiquitination du récepteur du GIP proportionnelle à la glycémie et responsable d'une non-réponse au GIP dont la sécrétion est conservée, mais cela reste à confirmer sur la cellule α [30]. L'impact potentiel de l'amyline doit également être cité. Il peut paraître surprenant que, malgré les larges bases physiologiques appuyant l'utilisation du GLP-1, si peu de travaux contrôlés aient été conduits dans la population diabétique de type 1. Le rationnel nous paraît suffisamment solide pour justifier des essais portant sur des objectifs aussi divers que la meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale, l'amélioration de la glycémie à jeun, le phénomène de l'aube, la réduction du risque hypoglycémique, la préservation de l'insulinosécrétion résiduelle, la dysautonomie neurovégétative ou la neuropathie. À ce jour toutefois, aucun élément de preuve n'est disponible et des essais contrôlés bien construits sont nécessaires.

Points importants

Chez le diabétique de type 1 aussi, il existerait une altération de la production de GLP-1, mais cette notion est peu documentée.

Le diabétique de type 1 sans insulino-sécrétion résiduelle est exposé à un défaut de la suppression de la production endogène de glucose, qui est liée à une production non régulée de glucagon, et contribuant à l'exacerbation de l'hyperglycémie postprandiale. L'effet métabolique principal attendu de l'activation du récepteur GLP-1R chez le diabétique de type 1 est l'inhibition de la sécrétion de glucagon. L'absence de technique de quantification des cellules β *in vivo* chez l'homme rend la question de l'effet trophique du GLP-1 sur le pancréas endocrine encore largement spéculative. Enfin, on ne peut exclure qu'une partie des effets du GLP-1 soit médiée par les effets neurotropes de cette hormone.

Les travaux conduits avec le GLP-1 chez le diabétique de type 1 ont essentiellement montré un impact bénéfique sur la glycémie postprandiale. Son mécanisme reste à clarifier : inhibition de la sécrétion de glucagon, ralentissement de la vidange gastrique ou effet fonctionnel ou trophique sur la cellule β . Le rationnel paraît suffisamment solide pour justifier des essais chez le diabétique de type 1 portant sur divers objectifs : maîtrise de la glycémie postprandiale, amélioration de la glycémie à jeun, phénomène de l'aube, réduction du risque hypoglycémique, préservation de l'insulinosécrétion résiduelle, dysautonomie neurovégétative, neuropathie. À ce jour, aucun élément de preuve n'est disponible et des essais contrôlés bien construits sont nécessaires.

Références

- [1] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24-32.
- [2] Dupré J. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus: a concise review, with emphasis on studies in humans. *Regul Pept* 2005;128:149-57. Erratum in: *Regul Pept* 2006;134:67-8.
- [3] Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2706-13.
- [4] Lugari R, Dell'Anna C, Ugolotti D, et al. Effect of nutrient ingestion on glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in human type 1 and type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2000;32:424-8.
- [5] McCulloch DK, Koerker DJ, Kahn SE, Bonner-Weir S, Palmer JP. Correlations of *in vivo* beta-cell function tests with beta-cell mass and pancreatic insulin content in streptozocin-administered baboons. *Diabetes* 1991;40:673-9.
- [6] Steele C, Hagopian WA, Gitelman S, et al. Insulin secretion in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:426-33.
- [7] Dinneen S, Alzaid A, Turk D, Rizza R. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1995;38:337-43.
- [8] Greenbaum CJ, Prigeon RL, D'Alessio DA. Impaired beta-cell function, incretin effect, and glucagon suppression in patients with type 1 diabetes who have normal fasting glucose. *Diabetes* 2002;51:951-7.
- [9] Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109-15.
- [10] Unger RH, Aguilar-Parada E, Müller WA, Eisentraut AM. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970;49:837-48.
- [11] Pörksen S, Nielsen LB, Kaas A, et al; Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Meal-stimulated glucagon release is associated with postprandial blood glucose level and does not interfere with glycemic control in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2910-6.
- [12] Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.
- [13] Sherry NA, Chen W, Kushner JA, et al. Exendin-4 improves reversal of diabetes in NOD mice treated with anti-CD3 monoclonal antibody by enhancing recovery of beta-cells. *Endocrinology* 2007;148:5136-44.
- [14] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144:5149-58.
- [15] Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002;143:3152-61.
- [16] Ahrén B. Sensory nerves contribute to insulin secretion by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R269-72.
- [17] Knauf C, Cani PD, Perrin C, et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005;115:3554-63.
- [18] Winer S, Tsui H, Lau A, et al. Autoimmune islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not beta-cell exclusive. *Nat Med* 2003;9:198-205.
- [19] Bour-Jordan H, Bluestone JA. Sensory neurons link the nervous system and autoimmune diabetes. *Cell* 2006;127:1097-9.
- [20] During MJ, Cao L, Zuzga DS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003;9:1173-9.
- [21] Creutzfeldt WOC, Kleine N, Willms B, Ørskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in Type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:580-6.
- [22] Dupré J, Behme MT, Hramiak IM, et al. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycaemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995;44:626-30.
- [23] Dupré J, Behme MT, Hramiak IM, McDonald TJ. Subcutaneous glucagon-like peptide I combined with insulin normalizes postcibal glycaemic excursions in IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:381-4.
- [24] Dupré J, Behme MT, McDonald TJ. Exendin-4 normalized postcibal glycaemic excursions in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3469-73.
- [25] Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
- [26] Edwards cm, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
- [27] Nauck MA, El-Ouaghli A, Hompesch M, Jacobsen J, Elbroend B. No impairment of hypoglycemia counterregulation via glucagon with the long-acting GLP-1 derivative, NN2211, in subjects with Type 2-diabetes. *Diabetologia* 2003;46 (Suppl.2):A285 [Abstract PS284].
- [28] Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, et al. Effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation* 2007;83:24-8.
- [29] Faradij RN, Froud T, Monroy K, et al. Metabolic effects of exenatide in post-islet transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6 (Suppl.2):342-3.
- [30] Zhou J, Livak MF, Bernier M, et al. Ubiquitination is involved in glucose-mediated downregulation of GIP receptors in islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E538-47.

Quelques points de vue



J. Cogneau
Médecin généraliste,
Saint-Aventin, France

Le diabétique de type 2, le médecin généraliste et le poids

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Médecine générale
- Poids
- Relation thérapeutique

Correspondance :

Docteur Joël Cogneau
9, avenue de Beaugaillard
F-37550 Saint-Aventin
j.cogneau@irmg.fr

Une des difficultés majeures dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 réside dans les changements de mode de vie, dont on sait qu'ils favorisent grandement l'obtention d'un meilleur équilibre glycémique. Les efforts que peuvent faire les patients diabétiques pour améliorer leur alimentation et pour augmenter leur activité physique sont souvent sous-estimés par les médecins, du fait de leur absence d'incidence sur un indicateur clinique simple : le poids. En effet, dans leur grande majorité, les patients diabétiques prennent des médicaments qui favorisent la prise de poids, et ce, d'autant plus qu'ils sont mal équilibrés. Du coup, le discours des patients sur leur alimentation est mis en doute, et le dialogue s'établit sur de fausses prémices. Cette situation conduit progressivement patients et médecins à une certaine résignation [1], dans le cours d'une relation qui se chronicise autant que la maladie.

L'arrivée de molécules qui, au contraire, seraient neutres sur le poids, voire favoriseraient la perte de poids, suscite donc un espoir : introduire une nouvelle dynamique dans la relation thérapeutique, utiliser les résultats positifs concernant la perte de poids, et donc peut-être encourager patients et médecins à poursuivre leur démarche commune, pour un meilleur contrôle de l'évolution du diabète.

Références

- [1] Grimaldi A. Guide pratique du diabète. Paris : Masson 2005.



G. Reach, H. Bihan

Service d'Endocrinologie, Diabétologie
et Maladies Métaboliques, Hôpital Avicenne,
AP-HP et CRNH-Idf, EA3412,
Université Paris 13, Bobigny, France.

Mots-clés

- Incrétine
- Décision thérapeutique
- Choix thérapeutique

L'axe incrétine et le problème du choix

L'arrivée en force, et sous différentes formes, d'un nouvel axe thérapeutique dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, trouvant une place possible après – ou avec – les mesures hygiéno-diététiques, les biguanides, les sulfamides hypoglycémiantes, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les glitazones, *mais avant l'insuline*, va poser à la fois au soignant et au soigné une problématique doublement originale : comment ces nouveaux agents thérapeutiques seront-ils acceptés (le point de vue du patient), comment seront-ils prescrits (le point de vue du soignant) ?

Le point de vue du patient

Le patient pourra voir dans les médicaments de l'axe incrétine des agents anti-diabétiques nouveaux qui améliorent la glycémie sans risque d'hypoglycémie, sont injectables (analogues du GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) ou peuvent être pris *per os* (inhibiteurs de la DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*), font perdre du poids (agents injectables) ou en tous cas n'en font pas prendre (inhibiteurs de la DPP-4), entraînent (analogues du GLP-1) ou n'entraînent pas (inhibiteurs de la DPP-4) des nausées.

Il sera en particulier intéressant d'analyser comment sera vécue la prescription des agents injectables. On connaît bien la barrière psychologique à la mise en œuvre de l'insulinothérapie, phénomène décrit sous le nom d'insulinorésistance psychologique [1]. Assistera-t-on à

l'émergence d'une « GLP-1-résistance psychologique » ? Cette analyse aura l'intérêt de dévoiler les mécanismes de la première : est-ce la peur de l'injection ou la peur de l'insuline ? Si on vous dit : oui, ce sont des injections, mais des injections qui vous permettent d'éviter ce qu'en fait vous redoutez, l'insulinodépendance, cet argument sera-t-il accepté ? (rappelons qu'il y a quelques années, on envisageait, dans un contexte d'immuno-prévention, la possibilité d'utiliser un traitement préventif du diabète de type 1 par des injections d'insuline). Incidemment, il faudra espérer qu'on ne renforcera pas, en utilisant l'argument : « oui, mais ce n'est pas de l'insuline » l'aspect épouvantail de cette dernière, qu'il deviendrait encore plus difficile d'accepter si elle devenait un jour nécessaire.

Considérons les aspects attrayants pour un patient : la facilité d'utilisation, le faible risque d'hypoglycémie, l'effet bénéfique sur le poids [2]. Les agents injectables sont injectés deux fois par jour (exénatide) ou une fois par jour (liraglutide). Oui, mais c'est différent de l'insuline : il y a une dose unique, on n'a pas besoin de tâtonner comme on le fait pour l'insuline, et il n'y a pas de risque d'hypoglycémie (sauf lorsqu'ils sont associés aux sulfamides hypoglycémiantes, dont il faut sans doute diminuer la dose). Mais, tout de même, ce sont des injections. Lorsqu'on disposera d'un agent injectable une fois par semaine (*Long acting release*), ne pourra-t-on pas en fait oublier le côté injectable : une fois par semaine ! Il faudra faire particulièrement attention à ne pas oublier

Correspondance :

Professeur Gérard Reach

Service d'Endocrinologie,
Diabétologie et Maladies Métaboliques,
Hôpital Avicenne, AP-HP,
125, route de Stalingrad,
F-93009 Bobigny cedex
gerard.reach@avc.aphp.fr

Quelques points de vue

cette injection, l'oubli représentant un obstacle à l'observance observé avec d'autres médicaments à prise hebdomadaire (bisphosphonates par exemple) [3]. Le problème du poids est aussi particulièrement aigu dans l'esprit de nombreux patients diabétiques. Jusqu'à maintenant, seuls les biguanides entraînaient souvent une perte de poids. L'utilisation des autres, des sulfamides hypoglycémiantes, des glitazones (dont c'est le mécanisme d'action) et de l'insuline (peut-être à un degré moindre, la détémir, par un mécanisme mal connu) entraînait, par des mécanismes variés, une prise de poids. Et voici une approche nouvelle, qui soit produit une perte de poids (les agents injectables), soit est neutre vis-à-vis du poids (les inhibiteurs de la DPP-4). Oui, mais ceux qui font maigrir doivent être injectés ; oui, mais ils entraînent davantage de nausées [2]. Comment un patient informé (et il a maintenant tous les moyens de s'informer) acceptera-t-il ce qui pourrait lui être présenté sous la forme d'un choix ?

Le point de vue du soignant

L'insulinorésistance psychologique concerne autant le soignant que le patient : il s'agit en fait seulement d'un aspect particulier du phénomène décrit récemment sous le nom d'inertie clinique [4] : le médecin connaît les recommandations en vigueur, il sait que tel patient devrait bénéficier d'une escalade thérapeutique, et il ne la met pas en œuvre. Ce phénomène est également observé, dans le cas du traitement du diabète de type 2, bien en amont de l'instauration de l'insulinothérapie, lorsqu'il s'agit d'augmenter la dose d'un antidiabétique oral, ou d'instaurer une bi- ou une trithérapie. L'avènement de l'axe incrétine permettra-t-il au soignant de se prémunir contre le danger de l'inertie clinique ? Sera-t-il plus facile de prescrire une forme injectable d'incrétine que l'insuline, et saura-t-il utiliser les arguments décrits plus haut ? Enfin, l'hypothèse d'un effet trophique sur les îlots de Langerhans [5], séduisante, dans l'espoir d'un traitement curateur du

diabète, interviendra-t-elle dans le mécanisme de sa prescription ? Et se posera-t-il la question du risque à long terme lié à la spécificité de la DPP-4 et de son effet sur d'autres peptides, connus ou inconnus ? [6]

Comment le soignant fera-t-il son choix, entre les différentes formes d'agents injectables d'une part, entre les agents injectables et les agents utilisables per os d'autre part ? Comment mettra-t-il en comparaison les trois derniers nés de la diabétologie, les glitazones, le rimonabant (un autre médicament du diabète qui fait perdre du poids !) et l'axe incrétine ? Les premières ont attendu des années avant de voir leur place reconnue dans les recommandations officielles. Quand les deux autres la trouveront-elles, et quelle sera t-elle ?

Attendra-t-il, comme ne manqueront pas de le recommander certains esprits rigoureux ou chagrins, les preuves dures de l'evidence-based medicine en termes d'avantage du point de vue de la morbidité et de la mortalité ?

Références

- [1] Leslie CA, Satin Rapaport W, Matheson D, Stone R, Enfield G. Psychological insulin resistance: a missed diagnosis. *Diabetes Spectrum* 1994;7:52-7.
- [2] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- [3] Gold DT. Medication adherence: a challenge for patients with postmenopausal osteoporosis and other chronic illnesses. *J Manag Care Pharm* 2006;12(Suppl.A):S20-5.
- [4] Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
- [5] Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003;144:5145-8.
- [6] Lettres au Lancet : Grouzmann E, Buclin T, Biollaz J ; Mikhail N ; Focosi D, Kast RE, Pettrini M. Gliptins. *Lancet* 2007;369:269-70. Comment on: *Lancet* 2006;368:1696-705.
- [7] Reach G. Pourquoi se soigne-t-on, enquête sur la rationalité morale de l'observance ; Préface de Pascal Engel. 2^e édition. Collection « Clair & Net ». Paris: Latresne, Le Bord de l'Eau 2007.

Conclusion

La période que nous allons vivre va mettre en lumière, à l'occasion de l'avènement de l'axe incrétine, la complexité du problème du choix en médecine : choix des patients qui peut conduire à l'observance ou à la non-observance ; choix des praticiens qui, d'une part, doit être exercé entre plusieurs alternatives qui n'ont d'ailleurs pas encore été comparées face à face, ou qui, d'autre part, peut conduire ou non à l'inertie clinique. Ces choix peuvent être rationnels à la fois en ce qui concerne le patient (même lorsqu'il ne se soigne pas, il a, en général, ses raisons [7]) et en ce qui concerne le soignant (l'evidence-based medicine représentant la manifestation la plus aboutie de cette rationalité). Mais ils peuvent aussi ne pas l'être, mettant alors en évidence la singulière étrangeté de l'irrationalité.



B. Detournay
CEMKA-EVAL,
43, boulevard Maréchal-Joffre,
Bourg-la-Reine, France.

Le point de vue de l'économiste de la santé

Mots-clés

- Diabète
- Coût
- Consommation de soins

Correspondance :

Docteur Bruno Detournay
CEMKA-EVAL,
43, boulevard Maréchal-Joffre,
F-92340 Bourg-la-Reine.
bruno.detournay@cemka.fr

En France, la consommation de soins des diabétiques représente déjà près de 10 % des 140 milliards d'euros remboursés chaque année par l'ensemble des régimes d'assurance maladie. Cette population est souvent âgée et polypathologique, et seule la moitié de cette consommation est attribuable à la prise en charge du diabète et de ses complications.

Le taux de croissance annuel moyen de l'ensemble des dépenses remboursées par l'Assurance maladie pour les diabétiques (de type 1 ou 2) en Affection de longue durée (ALD) a été de 9,2 % entre 1994 et 2004 (Régime général métropolitain) [1]. Cette augmentation importante résulte principalement de la croissance de la prévalence de la maladie, qui explique les deux tiers de ce taux. Le tiers restant résulte de la croissance des dépenses par patient (soit 2,9 % par an environ). Ces dernières ont donc peu évolué en dépit de l'amélioration des prises en charge. Au sein de ces dépenses, certains postes ont logiquement augmenté un peu plus

rapidement : médicament [2], soins infirmiers, transport alors qu'une stagnation a été observée sur le poste hospitalisation. Il y a peut-être là un signe en faveur de la réduction attendue des complications [3]. Dans tous les cas, la question aiguë posée par le financement des soins aux patients diabétiques ne pourra être vraiment résolue que par une politique active de prévention de l'obésité et par la prise en compte des résultats des évaluations médico-économiques des traitements dans les recommandations de suivi des diabétiques.

Références

- [1] Vallier N, Salanave B, Weill A. Coût des trente affections de longue durée pour l'assurance maladie. Points de repère 2006;3:1-8.
- [2] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : Quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Prat Organ Soins 2007;38:1-12.
- [3] Detournay B, Brami G, Nachit-Ouinekh F, Eschwège E. Prévalence et coût du diabète en France : où en est-on ? Médecine des maladies Métaboliques 2007;1:95-8.

Conclusion



A. Grimaldi
Service de diabétologie, Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.

Conclusion

Mots-clés

- Diabète de type 2
- Hémoglobine glyquée
- Stratégie thérapeutique
- Recommandations

Correspondance :

Professeur André Grimaldi
Service de Diabétologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
47/83 boulevard de l'hôpital,
F-75651 PARIS cedex 13
andre.grimaldi@psl.aphp.fr

© 2008 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Le traitement du diabète de type 2 enregistre ces dernières années des progrès spectaculaires en ce qui concerne le risque coronarien et cérébrovasculaire, grâce aux traitements anti-hypertenseurs, aux statines et aux antiplaquettaires. Par contre, comme l'a montré l'étude Steno 2, qui visait à obtenir dans le groupe « intensif » un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6,5 % et a obtenu 7,7 % [1], il n'est pas facile d'atteindre les objectifs glycémiques. Eux mêmes font d'ailleurs débat. Les données des études interventionnelles et observationnelles confirment plutôt le pragmatisme des recommandations « à la française », adaptant l'objectif d'HbA_{1c} aux moyens thérapeutiques utilisés : moins de 6 % sous régime seul, moins de 6,5 % lorsqu'on utilise une mono- ou une bithérapie orale, moins de 7 % lorsqu'on prescrit une trithérapie ou l'insuline [2]. L'analyse détaillée des résultats de l'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) dira s'il y a lieu de réviser ces objectifs [3, 4]. Quoiqu'il en soit, le traitement du diabète de type 2 est entré dans l'ère des multi-thérapies, et la question de la place de chaque classe médicamenteuse devient essentielle pour le clinicien comme pour l'industriel. Si l'analyse fine des modes d'action biologique de chaque classe, et parfois de chaque molécule, est bien sûr fondamentale, le dernier mot doit cependant rester à l'*Evidence Based Medicine*, tout en sachant que les nouveaux médi-

caments seront commercialisés avant que soient débutées, ou du moins achevées, les études de durabilité et de morbidité cardiovasculaire. Il est compréhensible que l'industriel privilégie un plan de développement permettant d'obtenir une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en bithérapie en association à la metformine. La part de marché visée est large, correspondant à environ deux tiers des patients diabétiques de type 2. Pour le clinicien, il paraît par contre logique de commencer à utiliser les nouveaux médicaments en situation d'échec des anciens, c'est-à-dire lorsque le taux d'HbA_{1c} reste supérieur à 7 % malgré des mesures hygiéno-diététiques et une bithérapie classique, associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant avec une observance jugée suffisante. La cible est encore large, près de 50 % des patients.

Les nouvelles molécules pourraient ensuite progresser dans la hiérarchie de l'escalade thérapeutique vers la bithérapie, voire la monothérapie, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Cette évolution dépendra des résultats des études d'efficacité face à face, des données de la pharmacovigilance au long cours, des conclusions des études de durabilité (c'est-à-dire de bêta-protection) et des études de morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire montrant au moins une neutralité. Les patients pourront ainsi bénéficier pas à pas du progrès apporté par les nouvel-

les molécules, sans la précipitation qui suscite en retour la défiance et alimente les angoisses conduisant au stérilisant principe de précaution. Bienvenue aux nouveaux hypoglycémiantes !

Références

- [1] Gøde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- [2] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète

de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse et Recommandations). *Diabetes Metab* 2007;33:1S1-1S105. <http://www.has-sante.fr>

[3] Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al; ACCORD Study Group. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007;99 (Suppl):34i-43i.

[4] National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). For safety, NHLBI changes intensive blood sugar treatment strategy in clinical trial of diabetes and cardiovascular disease. *NIH News*, February 6, 2008. U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord>