

Supplément Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM
MAI / JUIN 2015 ISSN 2425-7249

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme

Société
francophone
du
diabète
CONGRÈS
annuel
BORDEAUX • 2015

DU 24 AU 27 MARS
PARC DES EXPOSITIONS

Coordinateur
Pr Bertrand Cariou,
Nantes



Ce numéro a été réalisé avec le soutien institutionnel de



Ce numéro est le compte rendu de congrès et certaines données publiées peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et de l'éditeur.

www.e-cordiam.fr



Rédacteur en chef
Nicolas Danchin

Rédacteurs en chef adjoints
Michel Farnier
Paul Valensi

Comité éditorial
Nadia Aissaoui
Eric Bonnefoy Cudraz
Serge Boveda
Bertrand Cariou
François Carré
Bernard Charbonnel
Yves Cottin
Sébastien Czernichow
Erwan Donal
Laurent Fauchier
Bruno Guerci
Pascal Gueret
Yves Juillière
Jean-Yves Le Heuzey
Jean-François Leclercq
Pascal Leprince
Eloi Marijon
Nicolas Meneveau
Jean-Luc Monin
Pascal Poncelet
Etienne Puymirat
Alban Redheuil
Philippe Romejko
David Rosenbaum

Coordination médicale
Sarah Cohen
Paule Guimball

Responsable numérique
Stéphanie Lécolier

Contact commercial
Suzanne Ricard
Tél. : +33 (0)1 40 88 94 48

Direction artistique
Françoise Genton

Imprimerie : Graféez
5, rue Paul Napoléon Roinard
92 400 Courbevoie



Cordiam est une publication
d'Impact Médicom
Abonnement :
1 an/10 numéros : 49€
www.e-cordiam.fr
N° de Commission Paritaire :
1116 T 92545
N°ISSN 2425-7249
Dépôt Légal : à parution

cordiam@impact-medicom.com
3 boulevard Paul-Emile Victor
92200 Neuilly-sur-Seine
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21
SAS au capital de 30 000€

Directeur de la publication
Patricia Lhote

MAI / JUIN 2015 SUPPLÉMENT AU CORDIAM N°6



Congrès de la SFD 2015 : un grand cru sous le ciel Bordelais.

Comme d'habitude, le congrès de la société francophone du diabète (SFD) organisé à Bordeaux a été riche en communications de qualité.

Les lectures plénières ont été l'occasion de remettre le Prix Roger Assan à Michel Marre pour l'ensemble de ses travaux sur la néphropathie diabétique et le Prix Auguste Loubatières à Patrick Collombat pour ses travaux pionniers sur la thérapie cellulaire du diabète de type 1 via notamment la reprogrammation de cellules alpha et ductales pancréatiques en cellules bêta sécrétrices d'insuline. A ce propos, Claire Briet nous détaillera les communications sur les nouveautés thérapeutiques dans le diabète de type 1 (boucle fermée, greffe d'îlots).

Concernant les symposia, une mise au point a été faite autour du rôle central de l'intestin dans la physiopathologie du diabète de type 2 : microbiote, sels biliaires sont autant d'acteurs moléculaires clés et de cibles thérapeutiques potentielles. Comme le discutera Michael Joubert dans ce numéro, le muscle est également un acteur central de l'homéostasie du glucose. Au delà de l'activité physique, l'électrostimulation pourrait représenter une solution alternative pour augmenter l'insulinosensibilité. On retiendra aussi la communication de Frank Mauvais-Jarvis mettant en exergue l'action des hormones sexuelles, oestrogènes et testostérone, dans le métabolisme du glucose. Ceci ouvre la porte à des essais thérapeutiques chez l'homme avec certains SERMs (chez la femme en l'occurrence...) ou de petits peptides activant le récepteur au œstrogène (ER) spécifiquement dans la cellule bêta pancréatique (co-agonistes GLP-1R et ER).

Concernant les nouvelles thérapeutiques du diabète de type 2, de nombreux symposia industriels ont discuté l'intérêt des inhibiteurs de SGLT2, des formes retard hebdomadaires des agonistes du récepteur au GLP-1, de nouveaux inhibiteurs de la DPP-4 (alogliptine), des nouveaux analogues lents de l'insuline... Néanmoins, la frustration et l'incompréhension dominant dans les rangs des diabétologues français qui se voient privés de l'utilisation en vie réelle de ces nouveaux traitements qui sont actuellement bloqués au niveau de la Commission de Transparence. Au final, le risque de voir ces nouveaux médicaments uniquement disponibles ailleurs en Europe est réel...

Dans le domaine cardiovasculaire, nous ferons le point dans ce numéro spécial sur les différentes communications en attendant les prochains résultats des nouvelles études de safety cardiovasculaire avec les inhibiteurs de la DPP-4 (TECOS pour la sitagliptine) et des analogues du GLP-1R (ELIXA pour le lixisenatide ; LEADER pour le liraglutide).

Bonne lecture.

Bertrand Cariou

S
O
M
M
A
I
R
E

CONGRES SFD 2015

- 3 Cardiovasculaire et Diabète** *Bertrand Cariou*
- 5 Vers de nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire chez le diabétique** *Michael Joubert*
- 5 Du nouveau concernant l'activité physique des sujets diabétiques** *Michael Joubert*
- 8 Prédiction du diabète de type 2** *Corinne Tutin*
- 8 Microangiopathie et néphropathie diabétique** *Claire Briet*
- 9 Nouvelles thérapeutiques dans le diabète de type 1** *Claire Briet*
- 10 Diabète de type 1 et risque cardiovasculaire** *Claire Briet*
- 11 Traitement du diabète de type 1 et inhibiteurs de la DPP4**



Cardiovasculaire & diabète

Bertrand Cariou

Ce congrès de la SFD 2015 a été l'occasion d'une session de communications orales sur des thématiques à la fois fondamentales (mécanismes moléculaires de la cardiomyopathie diabétique), translationnelles (intérêt de l'adrénomédulline et de l'autofluorescence cutanée comme nouveaux biomarqueurs de risque cardiovasculaire) et cliniques (risque cardiovasculaire des patients diabétiques macroprotéinuriques).

Quelle isoforme de SGLT est impliquée dans la glucotoxicité cardiaque ?

La cardiomyopathie diabétique est une pathologie fréquente à la physiopathologie encore mal connue. L'équipe de Christophe Beauloye (UCL, Bruxelles) s'intéresse à identifier le co-transporteur sodium-glucose (SGLT) qui serait responsable de la glucotoxicité et du stress oxydant observés dans les cardiomyocytes des diabétiques.

Il existe 7 isoformes de SGLT (SGLT 1-6 et SMIT1). SGLT1, SMIT1 et à un degré moindre SGLT3 sont exprimés dans le cœur et les cardiomyocytes de rat et de souris, mais aussi dans le cœur humain. De façon surprenante, l'exposition des cardiomyocytes à des fortes concentrations de glucose (16 mM) n'active pas la NADPH oxydase NOX2 et la production de radicaux libres. À l'inverse, le myo-inositol (16 mM) reproduit les effets néfastes de l'hyperglycémie via son transport via SMIT1. **SMIT1 serait donc une cible potentielle pour le traitement de la cardiomyopathie du diabétique.**

D'après PO43: Van Steenberghe A et al. Contribution des transporteurs au glucose de type SGLT dans la détection de l'hyperglycémie par le cardiomyocyte.

Prébiotiques et dysfonction endothéliale : une nouvelle piste pour la flore

La flore intestinale (i.e. microbiote) fait l'objet d'importantes recherches et de nombreux travaux ont démontré son implication dans de nombreuses pathologies : diabète, stéatose hépatique, maladies inflammatoires, etc... En parallèle, les études cherchant à manipuler la flore par des probiotiques ou des prébiotiques se développent. Ici l'équipe de Nathalie Delzenne (UCL, Bruxelles) a étudié l'impact d'une supplémentation en fructanes (250 mg/j) pendant 15j sur la dysfonction endothéliale dans un modèle des souris sauvages et APOE KO soumis à un régime déficient en acides gras polyinsaturés de type omega 3.

Les analyses effectuées sur le modèle d'artères mésentériques isolées démontrent que le traitement par les

prébiotiques (fructanes) améliore la relaxation induite par l'acétylcholine chez les souris APOE KO, avec également un meilleur profil contractile.

Ceci suggère **un effet bénéfique d'une manipulation de la flore intestinale sur la dysfonction endothéliale.**

D'après PO44: Catry E et al. La supplémentation en prébiotiques améliore la dysfonction endothéliale induite par une déficience nutritionnelle en acides gras polyinsaturés de type N-3.

L'adrénomédulline : un nouveau marqueur de l'insuffisance cardiaque aiguë ?

L'adrénomédulline (ADM) est un vaso-peptide ayant de nombreuses actions sur le plan cardiovasculaire par ses propriétés vasopressives et natriurétiques. L'ADM de plasmatique a été mesurée à l'inclusion chez 1438 de la cohorte SURDIAGENE (suivi médian: 5,3 ans) et 2 962 de la cohorte DIABHYCAR (suivi médian: 4,7ans).

Le critère de jugement principal est la survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë congestive nécessitant une hospitalisation au cours du suivi. Le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque aiguë est augmenté significativement lorsque le taux d'ADM s'élève: HR=2.5, IC à 95% (2.1-2.8) et HR=4.2, IC à 95% (2.1-8.2) pour SURDIAGENE et DIABHYCAR respectivement, pour une augmentation de 1nmol/l. Ce risque demeure significatif après ajustement sur les facteurs de risque identifiés d'insuffisance cardiaque (âge à l'inclusion, antécédents coronariens, durée du diabète, log albumine/créatinine urinaire et l'HbA1C) ou sur les critères de sévérité écho-cardiographiques. Cette étude confirme que **l'ADM est un facteur prédictif de survenue d'insuffisance cardiaque chez les patients DT2.**

D'après PO45. Fraty M et al. Intérêt pronostique de l'adrénomédulline dans l'insuffisance cardiaque aiguë chez les sujets diabétiques de type 2.

Pronostic cardiovasculaire et rénal de diabétiques de type 2 macroprotéinuriques : données de l'étude ALICE-PROTECT

Les patients DT2 protéinuriques sont exposés à 2 risques principaux : i) les accidents cardiovasculaires et ii) l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Les études « anciennes » comme l'UKPDS suggéraient que le risque prioritaire était la survenue d'un décès cardiovasculaire. Ces données ont été réactualisées dans l'étude multicentrique française ALICE-PROTECT qui a recruté en 2010 986 patients DT2 avec une protéinurie > 0.5 g/L et un DFGe > 15 ml/min/1,73m². Après un suivi moyen de 23 mois, 729 patients sont analysables. Les taux de morbi-mortalité évaluables à 2 ans ont été : 8,2% de décès (60 patients, dont 26 décès de cause cardiovasculaire) ; 16,2% d'événements rénaux (doublement de créatininémie : 12%, passage en dialyse : 10%) ; 24,1% d'événements cardiovasculaires (6,9% ont également un événement rénal). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants des événements cardiovasculaires et/ou rénaux sont les suivants :

antécédents d'insuffisance cardiaque et d'événements vasculaires périphériques à l'inclusion, SAS appareillé, protéinurie abondante à 2 ans, score élevé de traitement antihypertenseur à 2 ans et l'absence de blocage du système rénine angiotensine à 2 ans. Cette étude française récente montre que dans la population de patients DT2 protéinuriques, **le risque de progression de la néphropathie est largement supérieur à celui du décès cardiovasculaire.**

D'après P046. Halimi JM et al. Événements cardiovasculaires, rénaux et décès chez des diabétiques de type 2 protéinuriques suivis en néphrologie : résultats à 2 ans de la cohorte ALICE-PROTECT.

Relation entre autofluorescence cutanée et atteinte macroangiopathique chez le diabétique de type 1

La mesure de l'autofluorescence (AF) cutanée est une méthode indirecte permettant de mesurer l'accumulation des produits avancés de la glycation. Des études ont précédemment démontré l'existence d'une association entre le niveau d'AF cutanée et les événements cardiovasculaires chez les patients DT2. Cette étude s'intéresse à cette relation au cours du DT1. 243 sujets ont été inclus en 2009. L'AF cutanée était supérieure chez les sujets ayant une atteinte macrovasculaire préalable ($2,57 \pm 0,70$ vs $2,08 \pm 0,54$, $p=0,014$). Ce résultat restait significatif après ajustement à l'âge, au sexe, au tabac, à la durée du diabète, à la présence d'une hypertension artérielle et d'une maladie rénale chronique. Après un suivi de 4 ans, 14 nouvelles manifestations de macroangiopathie étaient apparues (3 AVC, 4 coronaropathies, 7 revascularisations). Les sujets présentant ces accidents CVs avaient une AF initiale supérieure ($2,58 \pm 0,72$ vs autres $2,10 \pm 0,55$, $p=0,002$). Ce résultat restait significatif après les mêmes ajustements que précédemment, mais devenait non significatif une fois ajusté à la présence d'une macroangiopathie préalable. Cette étude confirme que **l'AF cutanée est associée à la survenue des événements cardiovasculaires indépendamment des facteurs de risque classique.**

D'après PO47. Velayoudom-Cephise FL et al. L'autofluorescence cutanée est associée à la macroangiopathie indépendamment de la présence d'une maladie rénale chronique au cours du diabète de type 1.

Evolution des lésions athéromateuses carotidiennes chez les patients diabétiques

L'écho-doppler artériel des troncs supra-aortiques est un examen fréquemment réalisé chez les diabétiques pour la détection et le suivi des lésions athéromateuses carotidiennes. Néanmoins, l'intérêt du suivi évolutif des lésions carotidiennes demeure discuté. Cette étude observationnelle de « vraie vie » a concerné 342 patients diabétiques inclus entre 1993 et 2010. Les résultats du doppler ont été classés en normal (absence de lésion athéromateuse), lésion <50% (ratio de vitesse maximale systolique carotide interne/carotide externe <2) et >50% (ratio de vitesse >2). La progression a été définie pour un patient donné comme le passage à un degré de sévérité supérieur, une régression comme le passage à un degré inférieur. A l'inclusion, 31,3% des patients avaient un doppler normal, 64,6% une lésion <50% et 4,1%

une lésion >50%. Une progression a été observée pour 20,1% des patients avec un délai moyen de $6,5 \pm 5,3$ années soit une progression annualisée de 3.1%. Une régression a été constatée pour 11% des patients. Aucun patient sans lésion initiale n'a développé au cours du suivi de lésion >50%. Six patients ont bénéficié d'une chirurgie carotidienne. Même si ces résultats démontrent une progression des lésions carotidiennes, celle-ci est lente, ne justifiant pas un suivi trop rapproché des écho-dopplers. Par ailleurs, le nombre d'indications chirurgicales a été extrêmement faible au cours du suivi.

D'après PO 48. Vouillarmet J et al. Evolution des lésions athéromateuses carotidiennes chez une cohorte de patients diabétiques.

Dr Bertrand Cariou

Diabète de type 2 : moins d'événements cardiovasculaires sous insuline dans CREDIT

Il n'est pas encore formellement démontré que le contrôle glycémique prévient les complications macrovasculaires. L'étude CREDIT a été mise en place pour étudier en vie réelle la relation entre taux d'HbA1c et événements cardiovasculaires. Cette étude observationnelle a suivi, durant 4 ans, 2999 diabétiques de type 2 sous insulinothérapie de plus de 40 ans de 314 centres de 10 pays (Europe, Japon, Canada). « Deux objectifs principaux ont été retenus : l'évolution du risque cardiovasculaire avec le contrôle glycémique, l'impact des hypoglycémies sur la mortalité », a expliqué Beverley Balkau (Inserm U1018, Villejuif). Les malades avaient, en médiane, 61 ans, étaient diabétiques depuis 9 ans, et avaient un taux médian de HbA1c de 9,3%. Plus de la moitié d'entre eux (52%) recevaient une insuline basale, les autres d'autres formes d'insuline (prandiale, premix). Au cours des 4 ans de suivi, 147 événements cardiovasculaires majeurs ont été déplorés : 55 décès cardiovasculaires, 42 infarctus du myocarde et 50 AVC non mortels. Le taux d'HbA1c s'est abaissé à 7,5%, en moyenne, après 1 an d'insulinothérapie. L'analyse a révélé qu'« à chaque augmentation de 1% du taux d'HbA1c, la mortalité cardiovasculaire s'élevait de 31%, les AVC de 36%. Mais, il n'a pas été démontré de lien entre taux d'HbA1c et infarctus du myocarde (+ 5% non significatif) », a reconnu B. Balkau. Aucune relation n'a été constatée entre hypoglycémies symptomatiques (53,7% des patients) ou hypoglycémies sévères (6,6%) et mortalité cardiovasculaire ou globale.

D'après la communication de B. Balkau (Paris). Communication orale 26. Les patients diabétiques de type 2 (DT2) avec un bon contrôle glycémique sous insuline ont moins d'événements cardiovasculaires et de mortalité : résultats de l'étude CREDIT.

Dr Corinne Tutin



Vers de nouveaux marqueurs du risque CV chez le diabétique

Michaël Joubert

L'adrénomédulline : un biomarqueur de la dysfonction diastolique ?

La cardiopathie diabétique non ischémique se caractérise principalement par une dysfonction diastolique. Une dysfonction ventriculaire gauche et une dilatation des cavités peuvent également s'observer, à un stade plus sévère. L'adrénomédulline est un peptide de 52 acides aminés qui a de nombreuses propriétés sur le système cardiovasculaire (notamment vasodilatatrices et natriurétiques).

L'association entre les taux d'adrénomédulline plasmatique et l'insuffisance cardiaque est maintenant bien connue mais la relation adrénomédulline-dysfonction diastolique dans une population de sujets diabétiques n'était jusqu'alors pas bien décrite. Cette dernière question fait l'objet du travail de M Fraty et al. qui ont évalué l'association entre l'adrénomédulline plasmatique et des critères échocardiographiques d'insuffisance cardiaque dans une population de patients diabétiques de type 2. Les patients étudiés sont issus de la cohorte SURDIAGENE (SUivi Rénal DIAbète de type 2 et GENétique). Ils ont bénéficié d'un dosage d'adrénomédulline et d'une échocardiographie réalisée en dehors de toute période d'insuffisance cardiaque aiguë. Les 287 patients inclus ont été divisés en tertile d'adrénomédulline pour l'analyse des critères échocardiographiques. Il apparaît que pour le tertile d'adrénomédulline le plus élevé, la FEVG est significativement plus basse et la dysfonction diastolique (E/Ea) est plus marquée. Après ajustement sur le sexe, l'altération de la FEVG persiste uniquement chez les hommes avec adrénomédulline élevée, chez qui l'on observe également une dilatation télédiastolique ventriculaire gauche. L'adrénomédulline apparaît donc comme un biomarqueur intéressant de l'insuffisance cardiaque chez le diabétique de type 2. Son utilisation pour le diagnostic précoce et/ou comme facteur pronostic reste cependant à préciser par des travaux ultérieurs.

D'après PO-26 : M Fraty et al. Lien entre le taux d'adrénomédulline circulant et les critères de sévérité échocardiographique d'insuffisance cardiaque chez les diabétiques de type 2.

Elasticité hépatique et rigidité artérielle chez les patients diabétiques de type 2.

La stéatose hépatique est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2 et peut s'associer à une fibrose hépatique pouvant aboutir dans de rares cas à une authentique cirrhose. Les patients diabétiques de type 2 présentant une fibrose hépatique ont un risque cardiovasculaire augmenté, dans un contexte d'insulinorésistance le plus souvent. Le mécanisme

de ce sur-risque cardiovasculaire n'est pas bien connu actuellement. A Rezki et al. ont évalué l'élasticité hépatique et la rigidité artérielle par les méthodes de référence dans une population de 166 patients diabétiques de type 2 hypertendus ou non. Les auteurs ont confirmé que la vitesse de l'onde de pouls, reflet de la rigidité artérielle, était plus élevée chez les diabétiques hypertendus comparativement aux normotendus. Au delà de ce résultat attendu, ils ont également mis en évidence une corrélation entre la rigidité artérielle et l'élasticité hépatique chez les sujets diabétiques normotendus uniquement. Ce résultat évoque donc **un lien entre le degré de fibrose hépatique des sujets diabétiques et la rigidité artérielle qui est un témoin précoce d'athérosclérose périphérique**. Cette communication propose un nouvel éclairage sur le risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2, même en l'absence d'hypertension artérielle, en lien avec l'insulinorésistance et la stéatose hépatique.

D'après PO-30 : A Rezki et al. relation entre élasticité hépatique et rigidité artérielle chez les patients diabétiques de type 2 avec ou sans hypertension artérielle.

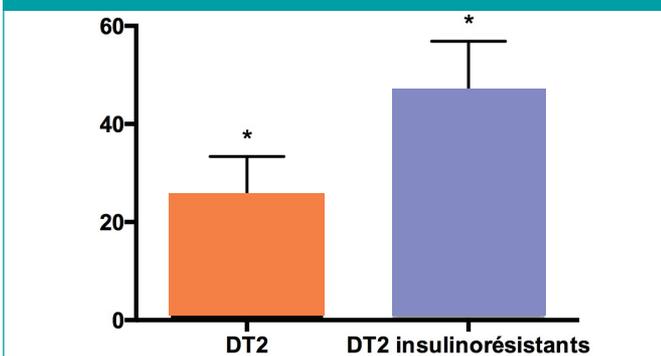
Du nouveau concernant l'activité physique des sujets diabétiques !

Quelles alternatives à l'activité conventionnelle ?

L'activité physique est un élément important de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Plusieurs méta-analyses récentes ont en effet confirmé qu'une activité physique structurée, en complément d'une diététique adaptée, permet une amélioration de l'hémoglobine glyquée de l'ordre de 0.5-0.7% (JAMA 2011;305:1790-9). Cette amélioration s'observe avec les exercices d'endurance, de résistance ou les programmes d'entraînement mixtes. Les différentes sociétés savantes de diabétologie recommandent une activité physique régulière chez le diabétique de type 2 pour une durée hebdomadaire minimale de 150 min/semaine. Malheureusement, l'adhésion des patients à l'activité physique prescrite est mauvaise, même dans les études cliniques, dès que l'encadrement/coaching par les professionnels de santé est allégé. Cette constatation incite à envisager des alternatives à l'activité physique conventionnelle, afin que même les patients sédentaires puissent bénéficier des bienfaits de l'activité physique. Plusieurs stratégies de recherche sont actuellement en cours autour de cette problématique. Tout d'abord, les mécanismes moléculaires mis en jeu dans le muscle après activité physique sont mieux connus et permettent d'envisager une action directe sur différentes voies de signalisation d'intérêt. Ainsi, les cibles intéressantes actuelles semblent être PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), PGC-1 (co-activateur

de PPAR) et ERR (Human Estrogen-related Orphan Receptor Gamma), tous trois activés par l'AMPK dont les concentrations augmentent dans le muscle en réponse à l'activité physique. L'utilisation d'agoniste de ces différentes voies modulerait favorablement le métabolisme musculaire, mimant les effets d'une activité physique. De plus, il est maintenant reconnu que le muscle est un authentique organe endocrine, l'activité physique aboutissant à une sécrétion musculaire de nombreuses cytokines (appelées myokines) qui permettent probablement une communication entre le muscle et les autres organes, notamment ceux impliqués dans la régulation métabolique. Plus de 300 myokines sont décrites à ce jour mais leur caractérisation précise est nécessaire avant d'envisager de pouvoir les utiliser en thérapeutique. Enfin, une approche complètement différente d'électrostimulation musculaire a donné des résultats encourageants dans le cadre d'une étude pilote humaine. En effet, l'idée est de remplacer l'activité physique conventionnelle par de l'électrostimulation musculaire, les contractions involontaires générées pouvant avoir un effet métabolique favorable. C'est ce qui a été montré dans l'étude ElectroDiab, avec une amélioration de 25% de la sensibilité à l'insuline après un programme d'une semaine de séances quotidiennes d'électrostimulation sur les deux quadriceps (Acta Diabetol. 2014 Aug 9). Le mode d'action précis de ce bénéfice métabolique n'est pas encore bien compris et est en cours d'exploration dans plusieurs études complémentaires.

AMÉLIORATION DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE APRÈS UNE SEMAINE D'ÉLECTROSTIMULATION QUOTIDIENNE DES QUADRICEPS (%)



D'après le symposium « le muscle : une cible thérapeutique » Modérateurs : H. Vidal (Lyon) et F. Galtier (Montpellier)

Activité physique chez le diabétique de type 1 traité par pompe à insuline : comment adapter les doses d'insuline afin d'éviter une hypoglycémie ?

L'activité physique est recommandée pour les sujets diabétiques de type 1 (DT1) mais elle peut être pourvoyeuse d'hypoglycémie si le traitement n'a pas été adapté pour éviter cet événement aigu. Pour les patients traités par pompe à insuline, il n'existe pas de recommandations précises concernant l'ajustement des doses d'insuline en prévision de l'activité physique,

notamment lorsque celle-ci a lieu dans les 2 heures qui suivent un repas. Faut-il réduire le débit de base ou bien le bolus ? C'est pour répondre à cette question que S. Franc et al. ont mené une étude clinique sur 20 patients DT1 traités par pompe à insuline. Chaque patient a réalisé 2 sessions d'activité physique à 50% de la VO₂max, pendant 30 minutes, 90 minutes après le déjeuner. L'une des sessions a été précédée d'une réduction du bolus repas de 30 à 50% et l'autre session a été accompagnée par une réduction du débit de base de 50 à 80% pendant 2 heures à compter du début de l'activité physique. Les auteurs ont montré que la glycémie de début d'activité physique était plus élevée lorsque la stratégie « réduction de bolus » avait été appliquée. Cependant, le temps passé dans l'objectif glycémique 70-180 mg/dl était identique avec les deux stratégies. En revanche, grâce à la diminution du bolus, le temps passé < 80 mg/dl était réduit. Ainsi, chez les sujets DT1 traités par pompe à insuline, en prévision d'une activité physique dans les deux heures qui suivent un repas, il semble **qu'une réduction du bolus plutôt que du débit de base réduise le risque hypoglycémique dans les heures qui suivent.**

D'après O-16 : S Franc et al. Activité physique juste après un repas : vaut-il mieux réduire le débit de base ou le bolus pour limiter le risque hypoglycémique, en cas de traitement par pompe ?).

Impact du diabète de type 1 déséquilibré sur l'apport et l'utilisation de l'oxygène au muscle squelettique

La consommation maximale d'oxygène (VO₂max) est altérée chez les patients présentant un diabète de type 1 (DT1) déséquilibré. E. Heyman et al. ont étudié les différentes étapes potentiellement impliquées dans cette anomalie, depuis la diffusion alvéolo-capillaire de l'oxygène jusqu'à son utilisation mitochondriale, en passant par son transport artériel et sa libération au niveau musculaire. Une vingtaine de patients DT1 présentant une HbA1c < 7% (bon équilibre) ou > 8% (mauvais équilibre) ont été étudiés avec mesure de la conductance de la membrane alvéolo-capillaire, mesure de l'oxygénation et de l'hémodynamique musculaire, évaluation du contenu artériel en oxygène et des variables influençant la dissociation de l'oxyhémoglobine. De plus, une biopsie musculaire a permis l'évaluation de la respiration mitochondriale. Les auteurs ont montré que la **VO₂max était altérée uniquement chez les patients DT1 mal équilibrés.** La diffusion alvéolo-capillaire et le transport artériel de l'oxygène ne différaient pas entre les deux groupes. En revanche, les étapes ultérieures de la cascade de l'oxygène étaient altérées chez les patients mal équilibrés. En effet, chez ces sujets, l'augmentation de l'hémodynamique locale et de l'extraction musculaire d'oxygène induites par l'exercice étaient atténuées (une affinité accrue de l'HbA1c pour l'oxygène peut être évo-

quée pour expliquer ce phénomène). De plus, l'activité du complexe IV de la chaîne respiratoire tendait à diminuer en cas d'HbA1c élevée. Le mauvais équilibre du diabète de type 1 altère donc la VO₂max par des mécanismes musculaires et mitochondriaux principalement. Les sujets DT1 dont l'HbA1c est < 7% ont une VO₂max identique à des sujets contrôles.

D'après O-17 : E Heyman et al. impact du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'apport et l'utilisation de l'oxygène au muscle squelettique : depuis la diffusion alvéolo-capillaire jusqu'à la respiration mitochondriale.

Influence de l'activité physique des médecins sur le contrôle glycémique et tensionnel de leurs patients

L'activité physique régulière contribue au contrôle métabolique et tensionnel des patients diabétiques et hypertendus. L'adhésion de ces patients à l'activité physique est malheureusement modeste. Une étude française observationnelle transversale multicentrique a été menée par 126 cardiologues et 132 diabétologues afin d'évaluer le pourcentage de patients aux objectifs de PA (<140/90) et d'HbA1c (<objectif individualisé) selon leur niveau d'activité physique. Les autres facteurs associés à l'obtention du double objectif ont également été analysés. Chaque médecin a inclu 6 patients atteints de diabète de type 2 et hypertension artérielle (2 patients actifs et 4 patients sédentaires selon le questionnaire de Ricci-Gagnon). Un total de 1766 patients a pu être étudié, dont 628 actifs et 1138 sédentaires. Les patients actifs, comparativement aux sédentaires, étaient plus jeune (62 vs 65 ans ; p<0.001) et avaient un IMC plus bas (28.6 vs 31.7 ; p<0.001). De plus, leur contrôle tensionnel était meilleur (133/77 vs 137/79 mmHg ; p<0.001) avec moins de traitements anti-HTA (1.9±1.0 vs 2.2±1.0 ; p<0.001). Enfin, le contrôle métabolique des patients actifs était également meilleur que celui des patients sédentaires (HbA1c 7.1±0.9 vs 7.5±1.2% ; p<0.001) avec moins de traitements anti-diabétiques (1.9±0.8 vs 2.1±0.9 ; p<0.001). Le double contrôle tensionnel et métabolique était atteint deux fois plus souvent chez les sujets actifs que chez les sédentaires. Parmi les autres facteurs prédictifs de double contrôle tensionnel et métabolique, le plus fort était un médecin lui-même actif comparativement à un médecin sédentaire (odds ratio 4.02).

Ainsi, le niveau d'activité physique du médecin semble pouvoir influencer sur le contrôle tensionnel et métabolique des patients, probablement par un effet motivationnel sur les mesures d'hygiène de vie.

On est d'autant plus convaincant que l'on est soit même convaincu !

D'après O-17 : E Heyman et al. impact du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'apport et l'utilisation de l'oxygène au muscle squelettique : depuis la diffusion alvéolo-capillaire jusqu'à la respiration mitochondriale.

Inhibiteurs PCSK9 : un nouvel argument à l'encontre d'un effet diabétogène

Le contrôle du LDL-cholestérol reste une priorité

thérapeutique dans le cadre du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. L'efficacité des statines n'est plus à démontrer mais ne permettent pas toujours d'atteindre les objectifs de LDL-cholestérol requis. De plus, les statines entraînent souvent des effets secondaires qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement. D'autres médicaments hypocholestérolémians sont donc en développement et parmi eux, les inhibiteurs de PCSK9 (proprotéin convertase subtilisin kexin type 9) sont actuellement testés dans des essais cliniques de phase 3. La sécurité d'emploi de cette classe thérapeutique semble pour le moment satisfaisante mais des données précliniques suggèrent un lien potentiel entre la sous-expression de PCSK9 et le risque de diabète. L'équipe du Pr Cariou a mené une étude afin de rechercher ce lien chez l'homme. Leur objectif était d'étudier le lien entre la variante perte de fonction de PCSK9 p.R46L et le risque de diabète de type 2 (DT2) chez l'homme. Pour ce faire, le variant p.R46L a été génotypé dans la cohorte DESIR (4 618 sujets dont 299 DT2) et dans la cohorte de l'hôpital Sud-Francilien (1 342 sujets DT2) et son effet sur le risque de DT2 a été analysé dans une étude cas-contrôle (cas de DT2 des deux cohortes versus sujets non diabétiques de DESIR). L'incidence de nouveaux cas de DT2 a également été analysée sur 9 années pour la cohorte DESIR. La fréquence allélique du variant p.R46L dans cette cohorte était de 0,08 % et s'associait, comme précédemment décrit, à des concentrations significativement abaissées de cholestérol total, LDL-Cholestérol et apolipoprotéine B. En revanche, ce variant ne s'associait pas à une prévalence accrue de survenue de DT2. De plus, les auteurs ont observé une tendance en faveur d'une diminution du risque de nouveaux cas de DT2 dans la cohorte DESIR. Il n'y a donc pas dans cette étude de lien entre sous-expression de PCSK-9 et DT2, ce qui est rassurant pour le développement des inhibiteurs PCSK9.

D'après O-06 : B Cariou et al. Le mutant perte de fonction p.R46L de PCSK9 n'est pas associé à un risque accru de diabète chez l'homme.

Effet d'un régime hyper-lipidique et hyper-glucidique sur la néphropathie diabétique

La glycogénose de type 1 (déficiency de la glucose-6 phosphatase – G6Pase) est une maladie métabolique rare qui comporte une atteinte rénale très similaire à celle observée chez les patients diabétiques. Elle associe en effet une accumulation de glucose-6 phosphate, une activation de la lipogénèse de novo et une activation du système rénine-angiotensine, aboutissant à la fibrose. Un modèle murin d'invalidation spécifique de la G6Pase au niveau rénal (souris K.G6pc^{-/-}) a été créé pour reproduire la pathologie rénale de la glycogénose de type 1. Ces souris K.G6pc^{-/-} ont ensuite été soumises à un régime enrichi en graisse et en saccharose (régime type « cafétéria ») pendant 9 mois. Ce régime a conduit à une accumulation accrue de triglycéride dans le cortex rénal ainsi qu'à

destruction glomérulaire plus importante, évaluée en microscopie électronique. La microalbuminurie était en outre augmentée d'un facteur 2 et la fonction rénale altérée avec le régime « cafétéria », comparativement à un régime standard. Enfin, une fibrose rénale s'est développée après les 9 mois de suivi, uniquement dans le groupe régime « cafétéria ». Ces données évoquent un effet délétère d'un régime hyper-lipidique et hyper-glycémique sur le développement et la progression d'une maladie rénale proche de la néphropathie diabétique. Cette étude suggère qu'une prise en charge nutritionnelle adaptée pourrait améliorer le pronostic rénal des patients atteints de néphropathie diabétique.

D'après O-15 : M Gjorgjeva et al. développement pathologique accéléré par un régime de type « cafétéria » dans un modèle murin de néphropathie.

Dr Michaël Joubert

Prédiction du diabète de type 2 : après la clinique et la génétique, le métabolisme

Le repérage de profils métaboliques particuliers va-t-il demain aider à repérer le risque d'évolution vers un diabète de type 2 ? Les recherches, conduites par Loïc Yengo, (CNRS, UMR8199, Lille) suggèrent que oui.

Une étude conduite à partir de 1044 sujets initialement non diabétiques de la cohorte prospective Desir est, ainsi, parvenue à identifier, grâce à l'utilisation de la plateforme de profilage métabolomique Metabolon, 12 métabolites fortement associés ($p < 10^{-4}$) à l'incidence du diabète de type 2 (231 cas observés sur 9 ans). Ces métabolites concernaient le métabolisme des hydrates de carbone (glucose, 1,5-anhydroglucitol...) des acides aminés (hydroxybutyrate, isovalérylcarnitine, isoleucine...), des lipides (1-palmitoylglycerol, 1-oleoylglycerol, beta-sitostérol...). Deux d'entre eux, impliqués dans le métabolisme de la leucine, étaient associés en sus du diabète de type 2 à l'incidence de l'hyperglycémie (glycémie à jeun $> 5,6$ mM).

Des associations significatives ont été relevées entre 3 métabolites : mannose, isovalérylcarnitine et 1,5-anhydroglucitol (qui s'est avéré être le plus stable des métabolites identifiés) et des polymorphismes génétiques (gènes GCKR, DARS, SLC22A4). De plus, des interactions significatives ont été mises en évidence entre plusieurs métabolites et des facteurs de risque connus du diabète de type 2 (âge, surpoids..., antécédents familiaux, allèles génétiques à risque) avec, le plus souvent, un impact d'autant plus accentué des métabolites que les individus étaient globalement moins à risque. La prise en compte de ces

métabolites améliorerait la reconnaissance des sujets pré-disposés à développer un diabète de type 2.

D'après la communication de L. Yengo (Lille). Communication orale 33. Le profilage métabolomique précoce améliore la prédiction du diabète de type 2.

Dr Corinne Tutin



Microangiopathie : un point sur la néphropathie diabétique

Claire Briet

Si les diabétiques meurent moins de complications cardiovasculaires, l'insuffisance rénale est une cause de mortalité du diabétique dont l'incidence reste élevée.

La néphropathie est une complication microangiopathique du patient diabétique, dont l'incidence est corrélée à l'équilibre glycémique. Cependant, il existe une variabilité individuelle conduisant à aller chercher des polymorphismes protecteurs/aggravants. Il a été antérieurement prouvé que l'adiponectine est plus élevée chez les patients ayant une néphropathie et que les polymorphismes du gène de la t-cadhérine CDH13 (codant pour le récepteur des formes actives de l'adiponectine) sont associés au taux d'adiponectinémie. Ainsi, il était licite d'étudier les relations entre les polymorphismes de CDH13 et l'incidence de la néphropathie. Un polymorphisme de CDH13 (rs11646213) est corrélé à une augmentation d'incidence de la néphropathie diabétique et de l'insuffisance rénale terminale ⁽¹⁾.

Une étude française a montré que le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les patients diabétiques de type 2 protéinuriques étaient de -3.5 ml/min/an. Des équipes ont cherché des marqueurs de prédiction de la rapidité d'évolution de la néphropathie. Ainsi, le stress oxydant étant impliqué dans la physiopathologie de la néphropathie, les marqueurs du stress oxydatifs pourraient être un de ces marqueurs de prédiction. Ainsi la 8-hydroxy-2'-desoxyguanosine, marqueur de l'oxydation de l'ADN, a été étudiée dans la néphropathie. Sa concentration est corrélée lors de l'inclusion à la sévérité de la néphropathie diabétique, et pendant le suivi à l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ⁽²⁾.

Dans la même idée, la copeptine, prohormone de la vasopressine est un marqueur de risque d'évènements rénaux chez les sujets diabétiques, et la vasopressine contribue à l'hyperfiltration et l'albuminurie par l'intermédiaire du récepteur V2R. L'objectif de l'étude présentée est de tester l'effet d'un antagoniste du récepteur 2 de la vasopressine dans le développement de la phase précoce de la néphropathie. Il a été démontré une augmentation du DFG et une diminution de l'albuminurie dans un modèle murin ⁽³⁾.

Modérateurs : K. Mohammedi (Paris) et E. Larger (Paris)

Références

1. SFD 2015. Communication orale 67 : A. Nicolas, K. Mohammadi, N. Belili-Munoz, R. Roussel, M. Marre, G. Velho, F. Fumeron. Polymorphisme du gène de la t-cadherine (CHD13) et néphropathie dans le diabète de type 1.
2. SFD 2015. Communication orale 68 : M. Sanchez, K. Mohammadi, N. Belili-Munoz, S. Hadjadj, R. Roussel, M. Marre, G. Velho. Taux plasmatique de 8-Hydroxy-2'-desoxyguanosine et risque de complications rénales chez le patient diabétique de type 1.
3. SFD 2015. Communication orale 71 : R. El Boustany, C. Taveau, C. Chollet, L. Bankir, G. Velho, R. Roussel, N. Bouby. Effets d'un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine sur la progression de la néphropathie diabétique dans un modèle de diabète de type 2.

Nouvelles thérapeutiques dans le diabète de type 1

La découverte de l'insuline en 1921 a révolutionné le pronostic du patient diabétique de type 1 (Dt1). Depuis, l'évolution de ce traitement a été majeure : initialement produite par extraction à partir de pancréas de bœuf ou de porc puis synthétisée, l'insuline a connu une avancée avec l'apparition dans les années 2000 des analogues d'insuline permettant d'améliorer leur rapidité d'action. Une étude pédiatrique sur plus de 4300 enfants participant aux colonies de vacances de l'Association des Jeunes diabétiques a mis en évidence que depuis 1997, l'utilisation des insulines mixtes et des schémas à 3 injections diminuent fortement au profit d'un schéma basal bolus (analogues lent et rapide) ou de la mise sous pompe, permettant de diminuer de moitié le nombre d'enfant ayant une HbA1C supérieure à 9%. En 2011, 18% des enfants et 32 % des adultes Dt1 étaient traités par pompe à insuline en France, et en 2014, 45% des enfants participants à ces colonies de vacances étaient sous pompe ^(1, 2). **Depuis quelques années, le traitement par pompe s'est amélioré avec la mise sur le marché de capteurs.** Ceux-ci permettent une mesure en continue de la glycémie interstitielle qui s'affiche sur l'écran de la pompe, ainsi que les tendances glycémiques du patient permettant d'anticiper une hypoglycémie ou une hyperglycémie. A l'heure actuelle, ces capteurs ne sont pas

remboursés et sont donnés au cas par cas en discontinu lors d'évènements particuliers (marathon, grossesse, hypoglycémies non ressenties ou déséquilibre non expliqué, par exemple). Petit à petit, on tend vers l'administration de l'insuline en boucle fermée, tel un pancréas artificiel. Aujourd'hui, certaines associations pompe-capteur proposent un arrêt de la pompe en cas de glycémie passant en dessous d'un seuil prédéfini. Puis progressivement, sont publiés des essais de boucle fermée. Différents algorithmes permettent de programmer le débit basal de la pompe en fonction de la glycémie mesurée par ce capteur. Ceci conduirait à un pancréas artificiel avec une administration d'insuline en circuit fermé adapté à la glycémie du patient. *Figure 1*

Si son utilisation a montré son efficacité la nuit, le système n'est pas capable d'anticiper et de gérer les grandes variations de glycémie au moment des repas, ce qui nécessite donc d'administrer manuellement les bolus au moment des repas. Deux études ont été présentées démontrant que l'utilisation de circuit fermé la nuit améliore la glycémie principalement en fin nuit, avec une diminution du nombre d'hypoglycémie, une réduction de moitié du temps passé en hypoglycémie. Même si le temps passé dans l'intervalle-cible de normoglycémie augmente de 10% seulement, le bénéfice de la boucle fermée nocturne améliore également le profil glycémique le jour ^(3, 4). Dans la littérature, d'autres équipes ont évalué l'intérêt de cette boucle fermée jour et nuit avec administration manuelle des bolus pour les repas, ce qui permet d'obtenir une amélioration plus marquée des mêmes paramètres ⁽⁵⁾. Si on est encore un peu loin du pancréas artificiel, **un autre traitement en cours de développement est la greffe d'îlot.** Cette greffe n'est actuellement proposée que dans le cadre de protocole, et réservée à des patients ayant un diabète très instable, faisant des hypoglycémies non ressenties fréquentes et invalidantes ou à des patients diabétiques ayant bénéficié d'une greffe de rein. Ce traitement nécessite 2 à 3 donneurs

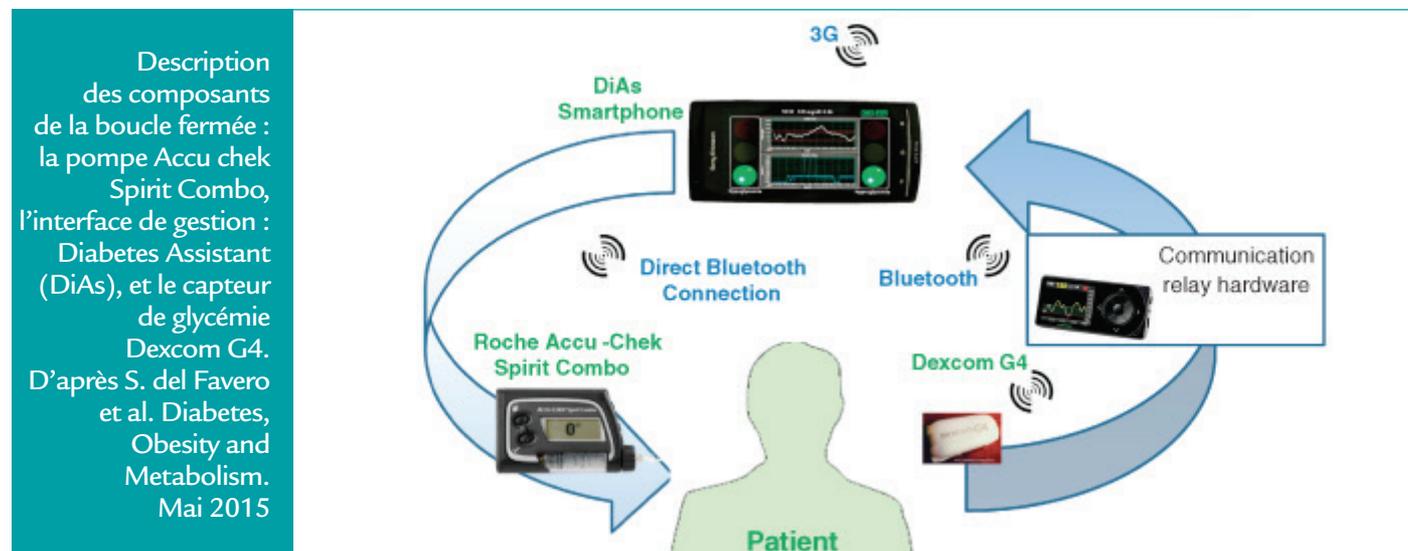


Figure 1

en état de mort encéphalique pour une infusion d'îlots. Les îlots sont purifiés, isolés, injectés dans la veine porte, et vont s'emboliser dans la microcirculation hépatique. Actuellement 700 patients ont bénéficié de ce traitement en France. Il existe un réseau « GRAGIL », regroupant plusieurs centres (Grenoble, Lyon, Besançon, Genève, Nantes, Strasbourg, Montpellier, Nancy, et Clermont-Ferrand), qui se place au 3ème rang mondial des greffes d'îlots. Cependant, ce traitement ne « guérit » pas le patient de son diabète puisqu'il ne permet l'obtention d'une insulino-indépendance que chez 52% des patients avec une durée médiane d'insulino-indépendance de 18 mois. Quoiqu'il en soit, l'effet est majeur sur les hypoglycémies sévères : pour des patients faisant en moyenne avant la greffe 5 épisodes d'hypoglycémie sévère dans l'année, 90% ne décrivent plus d'hypoglycémie sévère et cet effet perdure dans le temps. Si l'insulino-indépendance n'est pas toujours atteinte, l'équilibre glycémique est très nettement amélioré puisque 2/3 des patients normalisent leur HbA1C à 1 an et cet effet est maintenu à 5 ans. Les complications de ce traitement sont élevées : 32% des patients décrivent des effets indésirables liés à l'immunosuppression et 12% liés aux complications du geste (thrombose portale, hémopéritoine). 67% des effets indésirables sont considérés comme graves et 9% menaçant le pronostic vital. Si ce traitement est efficace pour améliorer l'équilibre glycémique, il reste réservé à certains patients ayant un diabète instable. Les protocoles d'immunosuppression et les techniques d'infusion d'îlots sont encore à améliorer avant d'élargir les indications de ce traitement ⁽⁶⁾.

Modérateurs : P-Y. Benhamou (Grenoble) et P. Barat (Bordeaux)

Références

1. Sulmont V, Lassmann-Vague V, Guerci B, Hanaire H, Leblanc H, Leutenegger E, Mihailleanu M, Tubiana-Rufi N; French pediatric PUMP group. Access of children and adolescents with type 1 diabetes to insulin pump therapy has greatly increased in France since 2001. *Diabetes Metab.* 2011 Feb;37(1):59-63.
2. SFD 2015. Communication orale 08 : J.-J. Robert, M. Keller, R. Attia, J. Djadi-Prat, M. Cahané, C. Choleau. HbA1C, schéma thérapeutiques, connaissances et qualité de vie chez les enfants et les adolescents ayant un diabète de type 1
3. SFD 2015. Communication orale 10 : A. Paillard. P. Maxime, M. Penet, M-A. Lefebvre, M. Carpentier, A. Esvant, A-M. Leguerrier, I. Guilhem, J.-Y. Poirier. Une nouvelle loi de commande vers le pancréas artificiel : SP-MPC (Saddle Point Model Predictive Control), première étude clinique
4. SFD 2015. Communication orale 11 : E. Renard, J. Place, O. Diouri, A. Farret, Consortium Ap At home (Montpellier). Insulinothérapie en boucle fermée à domicile en période vespérale et nocturne durant 2 mois, données préliminaires française de l'essai randomisé contrôlé HYBRID.
5. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, Ellmerer M, Hartnell S, Heinemann L, Kojzar H, Michalewski L, Nodale M, Thabit H, Wilinska ME, Pieber TR, Arnolds S, Evans ML, Hovorka R; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1931-7.

Diabète de type 1 et risque cardiovasculaire

L'espérance de vie des diabétiques de type 1 (Dt1) a augmenté de 14 ans pour des patients nés entre 1965-1980 par rapport aux Dt1 nés entre 1950-1964. Cependant, elle reste réduite de 12 ans par rapport à un individu non diabétique ⁽¹⁾. Les causes de mortalité sont l'acidocétose avant 40 ans, et les causes cardiovasculaires après 40 ans.

MAI / JUIN 2015 SUPPLÉMENT AU CORDIAM N°6

En effet, le risque cardiovasculaire des Dt1 est 2 fois plus élevé chez les hommes et 3 fois chez les femmes que dans la population générale. Il a été démontré une corrélation entre l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire et l'augmentation de l'HbA1C chez le Dt1. ⁽²⁾.

La physiopathologie de cette majoration du risque est multiple. D'un côté, l'hyperglycémie entraîne un stress oxydatif qui induit des lésions endothéliales. D'un autre côté, les hypoglycémies entraînent une sécrétion de cytokines inflammatoires entraînant également des lésions endothéliales mais aussi des anomalies de coagulation. De plus, les diabétiques de type 1 ont une augmentation des facteurs procoagulants et une diminution de la capacité de fibrinolyse. Enfin, les Dt1 développent une neuropathie autonome, complication prédictive de la mortalité toutes causes confondues, et de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les Dt1 ⁽³⁾.

La néphropathie diabétique est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et indépendant chez le Dt1 lorsque le rapport albuminurie/créatininémie atteint un certain seuil (>10 mg/g de créatinine ⁽⁴⁾). En effet, récemment, deux grandes études : la Finn Diane Study et la Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study ont montré qu'en l'absence de néphropathie diabétique, les Dt1 n'avaient pas de surmortalité comparé à la population générale. Dans ces études, l'augmentation de la mortalité suit la sévérité de la néphropathie. Cependant, d'autres études montrent que, même en l'absence de néphropathie diabétique, le risque cardiovasculaire est plus élevé que dans la population générale. Ainsi, des Dt1 ayant une microalbuminurie négative ont un risque de progression des calcifications des artères coronaires avec un odds ratio de 2.12 ⁽⁵⁾. Une autre étude a comparé une population de Dt1 normo-albuminurique, non compliqué à une population contrôle, mettant en évidence une augmentation des calcifications et des sténoses des artères coronaires chez les patientes Dt1 ⁽⁶⁾. Ces discordances ont conduit à rechercher d'autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ainsi les données concernant le PAI-1 (plasminogène activateur inhibiteur-1) comme facteurs prédictifs de calcifications coronaires sont controversées. Par ailleurs, cette année, des études se sont intéressées à l'acide urique chez le Dt1, dont le taux est corrélé aux complications cardiovasculaires. Si dans la population générale non diabétique, il existe une corrélation positive entre les taux d'acide urique et la pression artérielle systolique, chez le diabétique, la relation est inverse ⁽⁷⁾.

Comment explorer les Dt1 ?

L'exploration cardiaque poussée du Dt1 est mal codifiée. Si la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est claire (mesure de la tension artérielle et HbA1c tous les 3 mois ; bilan lipidique, la micro-albuminurie, l'évaluation de la clairance de la créatinine tous les ans), le dépistage des complications cardiovasculaires l'est moins. Nous avons vu précédemment que la neuropathie autonome est une complication prédictive de la mortalité toutes causes

confondues, et de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les Dt1. Le dépistage de la neuropathie autonome cardiovasculaire est indispensable et doit être débuté après 5 ans d'évolution de diabète par un test des réflexes cardiovasculaires. Le système parasympathique se teste par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la ventilation profonde, lors de la manœuvre de Valsalva, et à l'orthostatisme. Pour le système sympathique, l'étude de la variation de pression artérielle lors de la mise en orthostatisme est un test de référence⁽⁸⁾. Le dépistage de l'ischémie silencieuse est controversé et peut être réservé aux patients ayant au moins une complication micro/macroangiopathique ou avant un exercice physique intense. La mesure initiale des calcifications coronaires via un coroscaner peut être proposée dans un premier temps avec réalisation d'un test d'effort si le score est supérieur à 400⁽⁹⁾. Ainsi, il faut retenir que les Dt1 sont plus à risque de maladie cardiovasculaire que la population générale. Si les progrès ont été majeurs en terme de mortalité cardiovasculaire, la prise en charge des paramètres tensionnels, lipidiques, néphrologiques et neurologiques doit être rigoureuse, et le dépistage de la neuropathie autonome cardiovasculaire précocement.



Dimension patient pour une décision médicale partagée

Alfred Penformis

L'importance de développer une approche centrée sur le patient dans le diabète de type 2 a été rappelée en 2012 par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)^(1,2), et est reconnue par la Société Francophone du Diabète. Elle a aussi fait l'objet en 2013 d'un état des lieux par la Haute Autorité de Santé⁽³⁾. Cette notion ne doit pas être confondue, comme on le fait souvent, avec une approche individualisée selon le phénotype des patients, qui prendra par exemple en compte des paramètres comme le risque d'hypoglycémie, le taux d'HbA1c, la présence de complications pour éviter des prescriptions contre-indiquées... Dans ce dernier cas, il s'agit seulement d'une approche centrée sur la maladie, étape certes indispensable mais non suffisante. L'approche centrée sur le malade va plus loin et définit, comme le rappellent les experts de l'ADA et de l'EASD, une démarche « destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté à ses préférences individuelles, ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que celles-ci guident l'ensemble des décisions cliniques ». Ces spécialistes soulignent que cette approche, « qui devrait être le principe organisateur sous-jacent des soins de santé pour les personnes ayant une maladie chronique, est particulièrement appropriée dans le diabète de type 2, étant donné nos incertitudes en termes de choix ou de séquence thérapeutique ». Ils proposent un tableau où toutes les options thérapeutiques (sulfamides, glinides, glitazones, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, inhibiteurs de la DPP4 et de la SGLT2, agonistes du récepteur du GLP1, insuline) peuvent être utilisées en bithérapie avec la metformine, qui continue de faire consensus en monothérapie. Les avantages et inconvénients de chaque possibilité thérapeutique sont détaillés de façon à guider le patient dans ses choix.

Références

1. Miller RG, Seest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2987-92.
2. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceniello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Oct;28;12:156.
3. Cleary PA, Orchard TJ, Genuith S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3556-65.
4. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
5. Maahs DM, Jalal D, Chonchol M, Johnson RJ, Revers M, Snell-Bergson JK. Impaired renal function further increases odds of 6-year coronary artery calcification progression in adults with type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2607-14.
6. Byrne C, Jensen T, Hjortkjær HO, Mogensen UM, Kuhl JT, Fuchs A, Hilsted J, Nordestgaard BG, Køber L, Køfoed KF. Myocardial perfusion at rest in patients with Diabetes Mellitus Type 1 compared with healthy controls assessed with Multi Detector Computed Tomography. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jan;107(1):15-22.
7. Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, Pyle L, Revers M, Johnson RJ, Snell-Bergson JK. Serum uric acid predicts vascular complications in adults with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Acta Diabetol*. 2014 Oct;51(5):783-91.
8. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.
9. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):315-24. Review.

Traitement du diabète de type 2 et inhibiteurs de la DPP4 : quelles dimensions prendre en considération ?

Approche centrée sur le patient, particularités pharmacologiques, durabilité d'action, risques cardiovasculaires, tels sont les thèmes abordés lors de cette session consacrée à la prise en charge du diabète de type 2 et plus particulièrement au traitement par les inhibiteurs de la DPP4.

Une approche compatible avec l'EBM

Cette approche centrée sur le patient n'est, en rien, incompatible avec l'Evidence-based-medicine (EBM). A l'origine conçue pour éclairer les médecins dans leurs prises de décision, l'EBM est souvent devenue une méthode de gestion des risques contribuant à la standardisation de la pratique médicale et à la déshumanisation de la relation entre soigné et soignant. Pourtant, pour ses initiateurs, elle devait prendre en compte, outre les données des essais randomisés, l'expertise du clinicien et l'implication du patient.

Une méta-analyse de 115 études randomisées contrôlées,

ayant impliqué 34 444 participants, laisse penser que la décision médicale partagée se traduit par une perception plus juste par les patients des risques, des maladies plus à l'aise par rapport aux décisions prises⁴. Des spécialistes comme la Britannique, Angela Coulter, considèrent aussi qu'avec cette approche, les patients « adhèrent mieux aux traitements, rencontrent moins d'effets indésirables, ont moins recours à des soins coûteux ». Dans tous les cas, le clinicien devra, pour éclairer les décisions de son patient diabétique, l'informer sur la maladie, les examens à réaliser, les bénéfices et risques des différentes stratégies thérapeutiques. Il pourra s'aider, dans ce but, de pictogrammes, comme ceux développés pour expliquer de façon imagée la réduction du risque cardiovasculaire sous statine, car certains malades éprouvent des difficultés à comprendre les données statistiques. Des outils existent pour aider les patients à obtenir, en particulier sur internet, des informations neutres sur leur maladie et ses suites, avec ou sans traitement, ainsi que pour clarifier ce qui est important pour eux en fonction de leurs valeurs. Malheureusement, ils sont encore peu répandus en France et dans le diabète.

D'après la communication de : Alfred Penfornis, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes.



Dimension pharmacologique

Atul Pathak

La réponse incrétine est atténuée dans le diabète de type 2 et s'accompagne d'un abaissement du taux de GLP1. Les travaux précliniques suggèrent que ce peptide est doté d'effets cardiovasculaires bénéfiques, directs ou indirects (et alors médiés par une action centrale ou rénale) : effet vasodilatateur, action inotrope posi-

tive, amélioration de la fonction ventriculaire gauche après infarctus du myocarde. Les deux grandes stratégies thérapeutiques utilisées pour restaurer les taux de GLP1 sont d'utiliser des analogues de son récepteur, ou de limiter sa dégradation endogène en inhibant la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4). Nouvel inhibiteur de la DPP4, l'alogliptine se caractérise par des propriétés pharmacologiques : sélectivité d'action vis-à-vis de la DPP4, absence d'interaction avec la voie du cytochrome P450, longue demi-vie (12 à 21 heures), biodisponibilité orale de 100 % limitant les variations de concentrations plasmatiques. Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est relativement faible (20 %) et comme pour plupart des médicaments de cette classe, son élimination est principalement rénale. *Figure 2*

Sécurité cardiovasculaire et inhibiteurs de la DPP4

Les inhibiteurs de la DPP4 ont démontré leur capacité d'abaisser la glycémie et sont reconnus comme n'engendrant pas de prise pondérale et comme déterminant peu d'épisodes d'hypoglycémie. Leur sécurité cardiovasculaire a été explorée dans 2 grandes études de non infériorité versus placebo, conduites avec la saxagliptine et l'alogliptine, SAVOR-TIMI 53⁵ et EXAMINE⁶, (voir communication de F. Zannad). D'autres essais de sécurité cardiovasculaire sont en cours, comme TECOS avec la sitagliptine, CAROLINA avec la linagliptine. Mené durant 2 ans chez 16492 diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire ou avec déjà des antécédents de maladie cardiovasculaire, SAVOR a conclu à la neutralité de la saxagliptine en comparaison du placebo pour le critère d'évaluation primaire composite de l'essai qui associait décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatals et AVC ischémiques non fatals. Cependant, un signal faible, mais statistiquement significatif, d'excès

	Alogliptin ^{6,7}	Linagliptin ⁸	Saxagliptin ^{5,8}	Sitagliptin ⁸	Vildagliptin ⁸
Molecular Structure					
Chemistry	Modified pyrimidinedione	Xanthine-based	Cyanopyrrolidine	β-amino acid-based	Cyanopyrrolidine
Therapeutic dose (mg/day)	12.5 – 25	5	5	100	2 x 50
Oral Bioavailability	100%	~30%	~67%	~87%	85%
Protein Binding	20%	Extensive	Negligible	38%	10%
Metabolism	No	No	CYP450 3A4/5	No	Hydrolysis
Elimination	Renal	Biliary	Renal	Renal	Renal
Half life, hours	12–21	10–40	2–4 (parent) 3–7 (active metabolite)	8–24	1.5–4.5
Drug-to-drug interactions	No	No	Yes	No	No

Figure 2

d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (critère secondaire) a été relevé sous saxagliptine (3,5 % versus 2,8 %, risque relatif de 1,27, $p = 0,007$). Une analyse complémentaire a suggéré que ce risque pourrait être plus élevé chez les patients déjà à risque d'insuffisance cardiaque, lors de l'entrée dans l'étude, ou avec des taux de BNP élevé. Cette augmentation d'hospitalisation pour des insuffisances cardiaques n'a pas été retrouvée dans une analyse post-hoc de l'étude EXAMINE, qui a randomisé 5380 diabétiques de type 2 avec un syndrome coronaire aigu (SCA) récent (15 à 90 jours précédents la randomisation), l'alogliptine se montrant non inférieure au placebo. Aucun accroissement significatif du nombre de pancréatites aiguës ou chroniques n'a été déploré dans SAVOR ou EXAMINE. La méta-analyse de Shiyong Wu⁽⁸⁾ et al., qui a pris en compte 50 essais ayant rassemblé 55141 sujets, a conclu certes à la neutralité des inhibiteurs de DPP4 en termes de mortalité globale et de mortalité cardiovasculaire, de nombre de SCA et d'AVC mais a rapporté une augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque : risque relatif de 1,16 (1,01-1,33, $p = 0,04$, $n = 39953$). Ce qui montre qu'il est nécessaire de suivre le risque d'insuffisance cardiaque.

Analyser la sécurité cardiovasculaire est difficile

Des accroissements du risque cardiovasculaire ont été décrits avec d'autres médicaments antidiabétiques comme les sulfamides, l'insuline, et bien sûr les glitazones (risque d'insuffisance cardiaque notamment). Ces résultats sont néanmoins très délicats à interpréter car ils discordent selon le type d'étude (observationnelle, randomisée, méta-analyse). Même les essais cliniques ne peuvent toujours répondre à cette question de la sécurité d'emploi, car le comparateur peut, lui-même, être à risque. En pratique, il est important pour le clinicien de s'intéresser à 2 paramètres qui peuvent être associés au risque cardiovasculaire : la prise pondérale et les hypoglycémies, lesquelles peuvent être source de troubles du rythme.

D'après la communication de : Atul Pathak, Clinique Pasteur, Toulouse



Dimension clinique : Durabilité de l'efficacité des inhibiteurs de la DPP4 en vie réelle

Samy Hadjadj

Analysées, il y a déjà deux décennies, les six premières années de l'étude UKPDS⁹ révèlent qu'à la différence de ce que l'on observe dans le diabète de type 1, les diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués ne développent pas d'insulinopénie. Même lorsque l'équilibre glycémique est dégradé, le taux d'insuline n'est

pas notablement modifié, sous traitement hygiéno-diététique, comme sous traitement actif, y compris dans le sous-groupe des diabétiques obèses. Pourtant, l'utilisation du marqueur HOMA, qui intègre la relation entre glycémie et insulinémie, a mis en évidence, dans le diabète de type 2, une dégradation progressive de la fonction bêta pancréatique. Tout se passe donc comme si l'aggravation du dysfonctionnement des cellules bêta ne pouvait accroître l'insulinémie, comme il le faudrait pourtant, pour répondre à l'hyperglycémie qui s'installe.

Une dégradation de la fonction incrétine

La fonction incrétine semble également devenir de moins en moins efficace avec le temps. Ce qui contribue probablement à la progression de ce diabète.

A l'appui de cette hypothèse : une étude rétrospective de Franck P. Alford, et al.¹⁰, ayant comparé sur 10 ans 19 apparentés de diabétiques de type 2 d'une quarantaine d'années à 18 sujets contrôle, d'âge comparable, sans antécédent familial de diabète. Au cours de la période, 9 des 19 apparentés de diabétiques étaient devenus intolérants au glucose, tandis que les 10 autres sujets apparentés étaient restés normotolérants. Or, chez les premiers, la capacité de sécrétion insulinaire en réponse à une charge orale en glucose était diminuée, mais le test de réponse insulinaire à une charge intraveineuse en glucose ne différait pas de celui des 2 autres groupes. Des résultats que l'on peut interpréter comme liés à une fonction incrétine altérée chez les apparentés de diabétiques de type 2 devenus intolérants au glucose.

Durabilité et IDPP4

L'étude ADOPT a été l'une des premières à aborder le terme de durabilité glycémique après utilisation en monothérapie de la metformine, du glyburide ou de la rosiglitazone¹¹. La durabilité était définie par le temps à partir duquel on observait une glycémie dépassant 1,8 g/l, après une nuit de jeûne. Ce qui a mis en évidence la supériorité de la rosiglitazone, sur la metformine et le glyburide. Depuis, le concept de durabilité a évolué et celle-ci est actuellement comprise comme la capacité à assurer un contrôle métabolique au long cours.

La durabilité de l'alogliptine a été comparée, à 2 doses 12,5 mg/j et 25 mg/j, à un sulfamide, le glipizide, dont le dosage a été compris entre 5 et 20 mg/j dans l'étude ENDURE. Cet essai a recruté 2 369 diabétiques de type 2, mal contrôlés sous metformine, aux caractéristiques habituelles (âge moyen de 55,4 ans, HbA1c de 7,6 %) ¹². Le critère de jugement primaire était la variation d'HbA1c après 1 an et 2 ans de traitement. Cependant, l'étude a également pris en compte le recours à un traitement de sauvetage, qui était instauré dès que le taux d'HbA1c était égal ou dépassait 8,5 % entre 20 et 26 semaines, 8 % (ou un taux d'HbA1C correspondant

à une amélioration de moins de 0,5 %) entre 26 et 52 semaines, 7,5 % (ou une amélioration de moins de 0,5 %) au delà de 1 an. La réduction moyenne du taux d'HbA1c a été respectivement de : - 0,68 %, - 0,72 % et - 0,59 % à 2 ans pour les bras alogliptine 12,5, 25 mg et le glipizide : non infériorité par rapport au glipizide pour les 2 doses d'alogliptine ($p < 0,001$), supériorité pour la dose de 25 mg/j ($p = 0,01$) *Figure 3*. Le pourcentage de patients diabétiques ayant atteint la cible glycémique de moins de 7 % de HbA1c était assez proche dans les 3 groupes avec une supériorité pour l'alogliptine 25 mg (48,5 % contre 42,8 % pour le sulfamide, $p = 0,004$). Au seuil de 6,5 %, les 2 doses d'alogliptine faisaient significativement mieux que le sulfamide (24,1 % sous 25 mg, $p = 0,004$; 23,5 % sous 12,5 mg $p = 0,019$, contre 19 % sous glipizide) ; 26,3 % des patients du bras 12,5 mg d'alogliptine, 26,9 % du bras glipizide, et 22,7 % des patients du bras alogliptine 25 mg ont nécessité un traitement de sauvetage. D'autres études, entreprises avec d'autres médicaments, laissent penser que les inhibiteurs de DPP4 sont au moins équivalents et, peut-être, un peu plus durables que les sulfamides, en termes de seuil d'HbA1c. La question, qui se pose, est de savoir si cette durabilité accrue a une traduction microvasculaire.

D'après la communication de : **Samy Hadjadj, CHU de Poitiers**



Dimension cardiovasculaire : Quid des nouvelles thérapies ?

Faiez Zannad

La nécessité de contrôler l'hypertension artérielle et de

réduire le taux de LDL-cholestérol pour abaisser la morbi-mortalité cardiovasculaire est largement démontrée. En revanche, il n'est pas certain que le contrôle glycémique ait un tel effet positif chez les diabétiques, même si une relation existe entre taux d'HbA1c et événements micro et macrovasculaires.

Les agences réglementaires, américaine et européenne, ne requièrent qu'une baisse du taux d'HbA1c pour approuver les médicaments antidiabétiques sans exiger de preuves d'efficacité cardiovasculaire, qui apporteraient pourtant des informations essentielles. Cependant, depuis 2008, et les résultats décrits avec la rosiglitazone, des essais de sécurité cardiovasculaire doivent être entrepris pour tout nouvel antidiabétique.

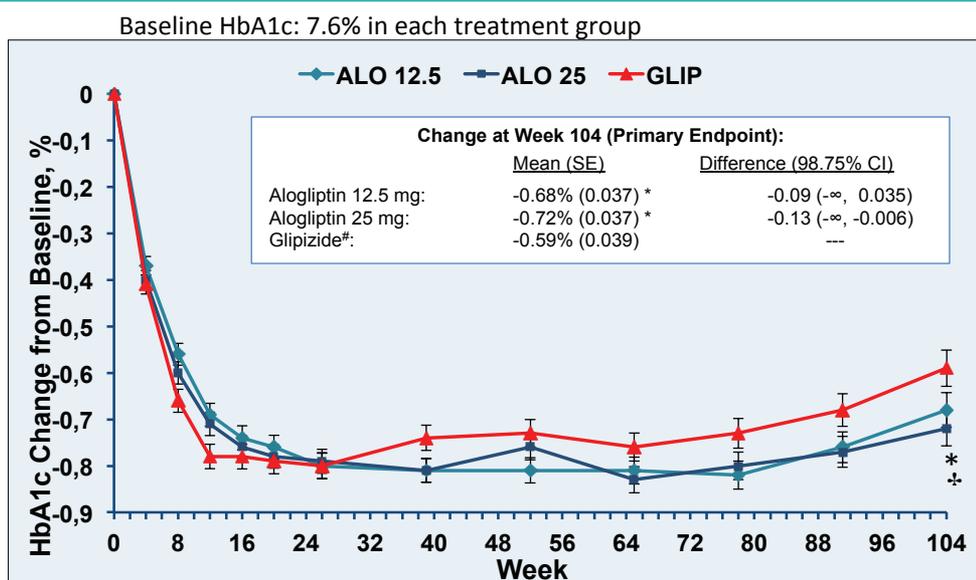
Ces études, dont le nombre dépasse la dizaine, incluent ou vont inclure 115 000 patients. Mais, ont comme critère de jugement principal composite : décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde non fatals et AVC non fatals.

Inhibiteurs de DPP4 et insuffisance cardiaque

Deux essais de sécurité cardiovasculaire ont été conduits avec des inhibiteurs de DPP4 : Savor-TIMI 53⁵ avec la saxagliptine, EXAMINE⁶ avec l'alogliptine.

L'étude Savor a inclus plus de 16000 patients, moins à risque globalement que ceux d'EXAMINE, car pour être inclus ils pouvaient avoir des antécédents de maladie cardiovasculaire ou être seulement considérés comme à risque cardiovasculaire. Ces diabétiques de type 2 ne présentaient pas d'insuffisance cardiaque décompensée mais pouvaient avoir une insuffisance cardiaque compensée. Aucune différence significative

MEAN
CHANGES
FROM
BASELINE
IN HBA1C
PER
PROTOCOL
SET



* Both alogliptin doses noninferior to glipizide
† Alogliptin 25 mg dose statistically superior to glipizide
Glipizide average dose after wk 20, 5.2 mg

Figure 3

EXAMINE
COMPOSITE
ENDPOINT
AND
COMPONENT

	Alogliptin (n=2701)	Placebo (n=2679)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Composite	433 (16.0%)	441 (16.5%)	0.98 (0.86-1.12)	0.728
All-cause mortality	106 (3.9%)	131 (4.9%)	0.80 (0.62-1.03)	0.081
Non-fatal myocardial infarction	171 (6.3%)	155 (5.8%)	1.10 (0.88-1.37)	0.393
Non-fatal stroke	28 (1.0%)	29 (1.1%)	0.97 (0.58-1.62)	0.898
Urgent revascularisation due to unstable angina	43 (1.6%)	47 (1.8%)	0.90 (0.60-1.37)	0.632
Hospital admission for heart failure	85 (3.1%)	79 (2.9%)	1.07 (0.79-1.46)	0.657

Table 3: Risk of composite prespecified exploratory endpoint and first occurrence of components

Figure 4

n'a été relevée pour le critère de jugement principal. Mais, un excès d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été constaté précocement dans le bras saxagliptine.

Cet excès d'insuffisance cardiaque n'a pas été retrouvé dans une analyse post-hoc de l'étude EXAMINE^{6,7}, dont les 5380 diabétiques inclus avaient été victimes d'un SCA récent et sont donc actuellement la population la plus à risque de tous les essais de sécurité cardiovasculaire réalisés jusqu'ici avec des médicaments antidiabétiques.

Aucun excès de risque relatif n'a, plus particulièrement, été observé pour le critère composite associant hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès cardiovasculaires, qui est plus rigoureux que le simple paramètre hospitalisation car il permet d'éliminer un « biais de survie », en comptabilisant les insuffisants cardiaques décédés (risque relatif de 1,0 ; 0,82-1,21). Cette conclusion n'était pas modifiée, que les patients aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque, ou que leur taux de BNP se situe dans le quartile le plus élevé.

Il n'a pas non plus été observé, sous alogliptine, de modification notable des taux de NT-proBNP à 6 mois par rapport au placebo, en présence ou non d'antécédents d'insuffisance cardiaque, ni d'augmentation de prescription de diurétique de l'anse, qui témoigne du développement d'une insuffisance cardiaque.

Une relation pas forcément causale

En dépit des données de SAVOR, il n'est cependant pas établi que certains inhibiteurs de DPP4 puissent induire une insuffisance cardiaque et il est possible que le léger accroissement de risque trouvé dans cette étude soit imputable à de simples fluctuations statistiques. Les effets

pharmacologiques ne plaident, en effet, pas, en faveur, d'une telle responsabilité des inhibiteurs de DPP4, car cette classe a mis en évidence des effets cardioprotecteurs dans les travaux expérimentaux, le BNP étant lui-même un substrat de la DPP4. Enfin, la DPP4 est un excellent indice pronostique de l'insuffisance cardiaque laquelle est d'autant plus grave que les taux de DPP4 sont élevés. L'étude TECOS, menée avec la sitagliptine, dont les résultats sont attendus pour juin 2015, devrait permettre d'en savoir plus sur cette question importante.

D'après la communication de **Faiez Zannad, CHU de Nancy.**

Références

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:140-9.
- Haute autorité de santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la « décision médicale partagée ». Octobre 2013.
- Stacy D, Légaré F, Col NF, et al. Decisions aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;Jan 28;1:CD001431.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 Mar 9; pii: S0140-6736(14)62225-X.
- Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*. 2014;32:147-58.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44: 1249-58.
- Alford FP, Rantza C, Henriksen JE, et al. Endogenous incretin hormone augmentation of acute insulin secretion in normoglycemic relatives of type 2 diabetic subjects: a 10-year retrospective pathophysiological study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014.;99:E1943-50.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1239-46.

