



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 066

**EFFETS INDESIRABLES DES GLIPTINES :
EXPERIENCE DE L'HOPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION MOHAMMED V**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Dann Keliane Vivien DATTE

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Effets indésirables; Gliptines; Diabète de type 2; Inhibiteurs de la DPP-IV

Membres du Jury :

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Ahmed Anas GUERBOUB

Professeur d'Endocrinologie

Madame Naoual EL OMRI

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président du jury

Directeur de thèse

Co-Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <i><u>-Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généco-logie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES

À FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

*À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERJIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde

*À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège



*A Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V – Rabat
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A Monsieur le Médecin Colonel Major
Karim FILALI
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM

En témoignage de mon grand respect

Et ma profonde considération

À Monsieur L'Adjudant Chef L. KERBAL :

CHEF SECRETARIAT GROUPEMENT

ELEVES OFFICIERS DE L'ERSSM

En reconnaissance de sa disponibilité et de sa générosité

à l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.

Pour cela, je lui adresse mes vifs remerciements, pour sa

Contribution à la réussite de ce travail.

A Mon Dieu fidèle

Je te rends grâce Seigneur pour tes bienfaits, continue de me guider sur le chemin de ma destinée.

A mon Cher Pays la Côte d'Ivoire

UNION, DISCIPLINE, TRAVAIL

MERCI pour le soutien tout au long de ces années, j'espère pouvoir contribuer au développement de notre belle nation, que Dieu bénisse notre patrie.

Au Royaume du Maroc

MERCI pour la qualité de la formation transmise tant sur le plan académique que le plan militaire, je garderai de merveilleux souvenirs de mon passage, que DIEU bénisse cette nation.

A mes parents

Mon cher père Prof YAO DATTE JACQUES et ma très chère mère GBEDJO MARIE YVONNE

Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tout ! Je n'en serai pas là aujourd'hui sans vous.

Mon amour, mon respect et ma gratitude pour vos précieux conseils, l'éducation que vous m'avez transmise, et les nombreux efforts consentis au fil des années. A toi ma chère mère qui demeure pour moi un exemple de persévérance, de patience et de droiture, tu es mon plus grand trésor, que Dieu te comble de grâces et te garde à mes côtés le plus longtemps possible ! A toi mon cher père, qui nous montre au quotidien la valeur du dévouement dans le travail et l'excellence, merci pour ton soutien sans faille !

Que DIEU vous protège et vous accorde une longue vie heureuse

A mes bien-aimés frères et sœurs

Herman, Ange-Michel, Daniel Marie et Luna Grâce

Merci pour votre amour et votre soutien ! Que DIEU vous bénisse et vous garde longtemps près de moi. Vous êtes ma force.

A mes tantes, oncles, cousins, cousines, neveux et nièces

Merci d'embellir ma vie par votre présence ! Que Dieu vous bénisse

A DOCTEUR, Loubna LOUDAY, Résidente en Endocrinologie-Diabétologie

Merci à vous de m'avoir assisté dans ce travail, d'avoir été toujours disponible pour cette étude et également merci pour vos précieux conseils. Que DIEU vous bénisse et vous accorde une grande carrière.

*Au Pharmacien-Commandant DAKOURI DJIBRET et son épouse DOCTEUR KOUAME
MELISSA, Titulaire de la pharmacie Notre Dame du Grand Signe*

*Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre dévouement au travail, vous demeurez des exemples
pour moi et puisse DIEU continuer de bénir votre famille.*

A mes très chers amis de longue date qui sont devenus des frères

GORIS FREDDY et DROGUI DESIRE

*Plus de 14 ans d'amitié, de vivre ensemble, merci d'avoir été avec moi dans tous ces moments
difficiles, aussi ces moments de paix et de joie que nous avons vécu ensemble. Que DIEU fasse
perdurer cette fraternité et qu'il nous accorde prospérité et succès*

A DOCTEUR AHOUYEVI PARFAITE

*Merci pour ton soutien et tes prières ma très chère et tendre ! merci aussi pour ces moments de joie et
de bonheur. Que Dieu te bénisse et te garde longtemps près de moi !*

A ma famille de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire (ERSSM)

*A tous mes frères de la 70^{ème} promotion de l'Ecole Militaire Préparatoire Technique (EMPT) de
Bingerville*

A toute la promotion 2016

*Pensée particulière à Francine, Nadjmi, Phalex, Christ One!, Yannick, « Milou », Evariste, Dicko,
« Pablo » Touré, Oumar, Camille et Changa*

Merci d'avoir grandement contribué à ma réussite d'aujourd'hui. Que Dieu nous garde tous !

A tous mes supérieurs de l'ERSSM

Merci pour votre soutien, j'ai pour vous un profond respect et une grande considération.

A tous mes jeunes et mes filleuls de l'ERSSM

Je vous remercie

A tous mes amis de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat (FMPR)

A mes amis de la 2^{ème} promotion de pharmacie de la FMPR

*Pensée particulière à Dr Katy, Dr Hind, Dr Ariane, Dr Romuald, Dr Celisufia, Dr Mariam, Dr
Hapsatou, Dr Roble, Dr Alvin, Dr Béchir, Dr Modi, Dr Xolali, Dr Hironisia.*

Merci pour tout, je garderai de très beaux souvenirs du temps qu'on a passé ensemble.

*A toutes les personnes qui m'ont prodigué un conseil, accordé une aide ou redonné de la force dans les
moments difficiles je vous remercie.*



REMERCIEMENTS

*A notre maitre et Président du jury
Monsieur le professeur Abdellah DAMI
Professeur de biochimie*

*Cher maitre, c'est un grand honneur pour nous que vous acceptiez de présider cette thèse.
C'est l'occasion pour nous de vous remercier pour la richesse de votre enseignement dont nous avons
bénéficié, de votre compétence incontestable et de vos qualités humaines qui font de vous un grand
professeur.*

Que DIEU tout puissant vous accorde, santé, prospérité et bonheur

A notre maitre et directeur de thèse
Monsieur le professeur RACHID EL JAOUDI
Professeur de toxicologie

Nous tenons à vous remercier infiniment de nous avoir fait confiance pour l'élaboration de ce travail.
Vous nous avez accueilli avec simplicité, gentillesse et bonté. Vous nous avez guidé tout le long du
processus de ce travail avec des conseils et orientations inestimables. Nous avons été marqués et
touchés profondément par vos qualités humaines et personnelles, votre dynamisme et votre modestie
qui n'ont d'égal que votre compétence professionnelle.

Merci pour votre patience et votre soutien

A notre maître et co-directeur de thèse
Monsieur le professeur Ahmed ANAS GUERBOUB
Professeur d'endocrinologie

*Nous tenons à vous remercier de nous avoir chaleureusement accueilli dans votre service avec
spontanéité pour mener à bien ce travail.*

*Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives, et cela malgré vos innombrables tâches.
Nous vous en sommes reconnaissants. Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous Exprimer
notre gratitude et notre dévouement.*

*A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur Naoual EL OMRI
Professeur de Médecine Interne*

Nous vous adressons notre profonde reconnaissance pour vos conseils et votre extrême gentillesse tout le long de ce travail. Vos qualités humaines et votre amabilité n'ont rien d'égale que votre professionnalisme.

Merci pour cette considération que vous nous faites d'accepter d'être membre du jury de notre thèse.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur JAOUAD EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Nous gardons de beaux souvenirs de vos précieux et merveilleux enseignements.

C'est un honneur que vous ayez accepté avec tant de bienveillance d'être membre du jury de notre thèse.

Cher maitre, permettez-nous de vous exprimer notre profond respect et sincère gratitude.



*LISTE
DES ABREVIATIONS*

Abréviations

ADA	: American Diabetes Association.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ASG	: Autosurveillance glycémique.
CAPM	: Centre Anti-poison et de Pharmacovigilance du Maroc.
C_{max}	: Concentration maximale plasmatique.
DASH	: DPP-IV Activator or/and Structure Homologue.
DCI	: Dénomination Commune Internationale.
DPP-IV	: Dipeptidyl Peptidase 4.
DT2	: Diabète de type 2.
EASD	: European Association for the Study of Diabetes.
FAP	: Fibroblast activation protein- α .
FDA	: Food and Drug Administration.
GIP	: Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide.
GLP-1	: Glucagon Like Peptide 1.
HAS	: Haute Autorité de la Santé française.
HBA1c	: Hémoglobine glyquée.
IDF	: International Diabetes Federation.
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IMC	: Indice de masse corporelle.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
SH	: Sulfamides SH
T_{max}	: Temps d'atteinte de la concentration maximale plasmatique.



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des figures

Figure 1: Epidémiologie du diabète dans le monde	7
Figure 2: Alteration des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2	12
Figure 3 : Algorithme de prise en charge des patients atteints du diabète de type 2 ..	17
Figure 4: Actions physiologiques du GLP-1	19
Figure 5: Mode d'action et propriétés pharmacologiques des Incrétinomimétiques	22
Figure 6: (A) Interaction covalente entre la vildagliptine et le site actif de l'enzyme DPP-IV (Ser630 de la DPP-IV). (B) Représentation schématique de l'interaction de l'enzyme (DPP-IV) avec un inhibiteur compétitif, un substrat naturel (GLP-1) ou un bloqueur de substrat (modificateur covalent de l'activité enzymatique)	23
Figure 7: Structure chimique du phosphate de sitagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society	24
Figure 8: Structure chimique de la saxagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society	25
Figure 9: Structure chimique de la linagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society	26
Figure 10: Répartition des patients selon le genre.....	57
Figure 11: Répartition des patients en fonction de l'âge	58
Figure 12: Répartition de l'origine des patients	59
Figure 13: Répartition du niveau d'étude des patients	60
Figure 14: Répartition du niveau de revenu des patients en dirham marocain	61
Figure 15: Répartition de la couverture sociale des patients	62
Figure 16: Répartition de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients	63

Figure 17: Répartition du mode de révélation du diabète chez les patients.....	64
Figure 18: Répartition de l'ancienneté du diabète des patients.....	65
Figure 19: Répartition de la glycémie à jeun des patients	66
Figure 20: Répartition de l'hémoglobine glyquée des patients.....	67
Figure 21: Répartition des Facteurs de risques associés des patients.....	68
Figure 22: Répartition des complications aiguës des patients	69
Figure 23: Répartition des complications dégénératives des patients	70
Figure 24: Répartition des gliptines utilisés par les patients.....	71
Figure 25: Répartition des associations des gliptines chez les patients.....	72
Figure 26: Répartition des patients avec ou sans effets indésirables.....	73
Figure 27: Répartition des effets indésirables en pourcentage.....	74
Figure 28: Répartition des infections des voies aériennes recensés chez les patients..	75
Figure 29: Répartition des infections urinaires recensés chez les patients	76
Figure 30: Répartition de l'hypoglycémie chez les patients	77
Figure 31: Répartition des affections gastro-intestinales recensés chez les patients ...	78
Figure 32: Image prise pendant la consultation des macules érythémateux chez une patiente.	79
Figure 33: Répartition des troubles cutanés recensés chez les patients.....	79
Figure 34: Répartition des affections du système nerveux recensés chez les patients.	80
Figure 35: Répartition des troubles généraux recensés chez les patients	81
Figure 36: Répartition du niveau de gravité des effets indésirables chez les patients .	82
Figure 37: Répartition des interventions pharmaceutiques émises	83

Liste des tableaux

Tableau 1: Pourcentage de l'hémoglobine glyquée en fonction du taux de glycémie	15
Tableau 2: Pharmacocinétique des gliptines	27
Tableau 3: Gliptines seules disponibles au Maroc	30
Tableau 4: Gliptines en association disponibles au Maroc	30
Tableau 5: Posologie des Gliptines seules ou en association disponibles au Maroc ...	34
Tableau 6: Résumé des profils de sécurité des Inhibiteurs de la DPP-IV approuvée par l'Agence Européenne des médicaments	37
Tableau 7: Effets indésirables des gliptines seules	40
Tableau 8: Effets indésirables des gliptines en association avec la metformine	42
Tableau 9: Les excipients des gliptines disponibles au Maroc par classe commerciale	50
Tableau 10: Critères de gravité des Effets indésirables.....	55
Tableau 11: Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et les paramètres qualitatifs suivant : Le sexe, le revenu, la couverture sociale et les associations des gliptines (Test du khi-carré) / Etude du lien entre la gravité des effets indésirables et les associations des gliptines (Test du khi-carré).....	84
Tableau 12: Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et les paramètres suivants : l'âge, l'IMC, la glycémie et l'HbA1c (Test t de Student)/ Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et l'ancienneté du diabète (Test non paramétrique de MANN-WHITNEY)	85



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	4
CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE DE TYPE 2	5
I- Définition Et Critères De Diagnostic Du Diabète	5
II- Epidémiologie	6
III- Etiologies Et Facteurs De Risque Du DT2.....	8
IV- Physiopathologie Du Diabète De Type 2.....	9
V- Surveillance Glycémique.....	13
1- Autosurveillance Glycémique (ASG).....	13
2- Hémoglobine Glyquée (Hb1c).....	14
VI- Mesures Hygiéno-Diététiques	15
VII- Stratégie Thérapeutique Du Diabète De Type 2	17
CHAPITRE 2 : GLIPTINES	18
I- L'effet Incrétime	18
II- Présentation De La DPP-IV	20
1- Définition Et Structure	20
2- Activités, Substrats Potentiels Et Leurs Localisations	20
3- Enzymes Proches De La DPP-IV	21
III- Pharmacologie Des Inhibiteurs De La DPP-4	22
1- Pharmacodynamie.....	23
2- Pharmacocinétique.....	27

3- Interactions Médicamenteuses	28
IV- Les Gliptines En Pratique Clinique	30
1- Spécialités Autorisées Au Maroc	30
-1- Gliptines Seules.....	30
-2- Gliptines En Association	30
2- Indications Des Gliptines	31
3- Posologie Et Contre-Indication Des Gliptines	34
4- Sécurité D'emploi Des Gliptines Ainsi Que Leurs Limites.....	37
5- Les Effets Indésirables Des Gliptines	39
6- Mécanismes Potentiels Des Effets Indésirables Des Gliptines	44
7- Les Excipients Par Classe Commerciale.....	49
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE.....	51
I- Introduction	52
II- Objectifs De L'étude	52
III- Matériels Et Méthodes.....	53
1- Lieu Et Période D'étude.....	53
2- Type D'étude	53
3- Population.....	53
4- Déroulement Et Collecte Des Données	53
5- Fiche D'exploitation	54
6- Score De Gravité (Classification Selon L'oms).....	55
7- Traitement Des Données Et Analyse Statistique.....	56

8- Considérations Éthiques.....	56
IV- Résultats	57
1- Analyse Descriptive	57
1-1- Caractéristiques Épidémiologiques.....	57
1-2- Histoire Du Diabète.....	64
1-3- Traitement	71
1-4- Effets Indésirables Recensés, Leur Gravité Et Les Interventions Émises	73
2- Analyse Croisee	84
2-1- Variables Qualitatives	84
2-2- Variables Quantitatives.....	85
V- Discussion.....	87
VI- Pharmacovigilance.....	92
VII- Recommandations	93
CONCLUSION	95
RESUMES.....	97
ANNEXES	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	108



INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) résulte d'un déficit en insuline causé par un dysfonctionnement des cellules β du pancréas et une résistance à l'insuline(1) . Il a une telle expansion de nos jours, qu'il est qualifié « d'épidémie »(2).

Généralisant de lourdes complications, tant sur le plan cardiovasculaire, néphrologique, ou encore ophtalmologique, sa prise en charge, le plus tôt possible s'avère indispensable. Commencant par l'application de mesures hygiéno-diététiques, l'évolution de la maladie peut nécessiter l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments antidiabétiques, qui permettront de corriger les déséquilibres du métabolisme glucidique, caractéristiques du diabète de type 2.

Approuvé en 2012 par the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) , les gliptines ou encore inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV), sont l'une des classes les plus récentes parmi les antidiabétiques oraux(3). Ils sont les premiers agissant au niveau de l'axe des incrétines, en inhibant l'enzyme DPP-IV qui dégrade le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP), ces agents exerçant un effet « incrétine » de stimulation de la sécrétion d'insuline, couplé à une réduction de la sécrétion du glucagon (4).

Ayant une plus grande place ces dernières années dans le traitement des patients marocains atteints de diabète de type 2, cette famille enrichit l'arsenal thérapeutique déjà disponible pour faciliter la prise en charge de la maladie. Cependant, en marge du succès de cette classe thérapeutique, cette famille peut être toxique et causer de nombreux effets indésirables qui ont été déjà rapportés, ce qui nous amène aux objectifs suivants pour notre thèse :

- Examiner les différents types de gliptines disponibles et leur mode d'action ;

- Identifier les effets indésirables associés à l'utilisation des gliptines chez les patients atteints de diabète de type 2 ;
- Evaluer les risques potentiels liés à l'utilisation des gliptines pour le traitement du diabète de type 2 ;
- Identifier les facteurs de risques associés à la survenue des effets indésirables des gliptines ;
- Proposer des recommandations pour minimiser les effets indésirables.



*PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA
LITTERATURE*

Chapitre 1 : généralités sur le diabète de type 2

I- Définition Et Critères De Diagnostic Du Diabète

Le diabète est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique) et rassemble plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline)(5).

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par un excès de sucre dans le sang. Il est soit dû à une insuffisance ou une mauvaise utilisation de l'insuline produite par le corps humain. Sans traitement approprié, cette maladie peut être à l'origine de graves complications (maladies cardiaques et rénales, cécité, dysfonction érectile, amputations...)(5).

La haute Autorité de la Santé Française (HAS) reprend les critères de diagnostics proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). D'après ces critères, le diagnostic peut être affirmé (5) :

- 1- Glycémie à jeun (prélèvement de sang veineux) $\geq 1,26$ g/l (6.9 mmol/l), réalisée après au moins 8h de jeûne ;
- 2- En cas de symptômes cliniques d'hyperglycémie avec glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l) ;
- 3- Glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l), 2 heures après ingestion de 75 g de glucose par voie orale (HGPO non recommandée en pratique clinique) ;
- 4- HbA1C supérieure ou égale à 6,5% (réalisée avec la méthode NGPS standardisée par rapport au test DCCT).
- 5- Glycémie supérieure à 2 g/l à tout moment de la journée

Aussi, le diabète de type 2 devra être différencié de possibles anomalies du métabolisme du glucose :

Intolérance au glucose :

- Glycémie à jeun $< 1,26$ g/l et supérieure à $1,1$ g/l
- et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $\geq 1,40$ g/l et $< 2,00$ g/l

Hyperglycémie à jeun :

- Glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/l et $< 1,26$ g/l et glycémie 2 heures après repas (ou HGPO) $< 1,40$ g/l

Etat de pré diabète :

- HbA1c entre $5,7\%$ et $6,4\%$.

II- Epidémiologie

• Dans le monde

Selon l'IDF (International Diabetes Federation), on estime à 425 millions le nombre de personnes atteintes par le diabète dans le monde (approximativement 9 % des adultes de 20-79 ans) en 2017(2). De plus, on note que 6,7 millions de personnes sont décédées en 2021 en raison de leur diabète, soit une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019 (4,2 millions de décès)(6). En 2021, 81 % des adultes diabétiques vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (contre 79 % en 2019)(6). Les prévisions actuelles de l'OMS et l'IDF sont très préoccupantes : ils annoncent 643 millions de patients diabétiques pour 2030 et 784 millions pour 2045(6).



International
Diabetes
Federation



Le diabète dans le monde

En 2019

**463
millions**

En 2021

**537
millions**

**de personnes sont atteintes
de diabète dans le monde**

**Soit une augmentation de
74 millions en 2 ans !**

Figure 1: Epidémiologie du diabète dans le monde (6)

- Au Maroc

Selon le Ministère de la Santé Marocain, en 2018 au moins 2 millions de personnes seraient atteintes de diabète dont 50% ne seraient pas diagnostiqués et le nombre d'enfants diabétiques seraient autour de 15000(7). La zone méditerranéenne est très touchée, au Maroc, selon les estimations de l'OMS, le taux de prévalence du diabète dans la population adulte est de 12,4 %. Le diabète cause près de 12 000 décès par an et est à l'origine de 32 000 décès additionnels, attribuables aux complications engendrées(7).

III- Etiologies Et Facteurs De Risque Du DT2

Les récentes études ont permis de déterminer les facteurs de risque du DT2, qui reste une maladie assez complexe qui peut résulter de plusieurs facteurs tant environnementaux que sociaux(8). Selon la HAS, les facteurs de risque du DT2 sont les suivants(5) :

- Âge > 45 ans ;
- L'origine géographique (personne d'origine non caucasienne et/ou migrante ayant adopté un mode de vie occidental) ;
- Un surpoids (indice de masse corporelle > 28 kg/ m²) avec une répartition abdominale de la graisse ou une inactivité physique ;
- La sédentarité ;
- Antécédent de diabète gestationnel ;
- Antécédent d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin ;
- Antécédent familial de diabète chez un apparenté du premier degré ;
- Une anomalie de la glycorégulation ou état de prédiabète (glycémie comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l) ;
- Une hypertension artérielle (pression artérielle systolique > 140 mmHg ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg) ;
- Une dyslipidémie (HDL-cholestérolémie < 0,35 g/l [0,9 mmol/l] ou triglycéridémie > 2g/l [2,3 mmol/l]) ;
- Un tabagisme chronique ;
- Un antécédent de syndrome des ovaires polykystiques.

On note l'interaction génétique et environnementale dans la prédisposition au DT2(9). Le mode de vie joue un rôle primordial car de nombreux essais cliniques ont prouvé qu'une alimentation saine avec de l'activité physique réduirait considérablement le risque de diabète(9).

IV- Physiopathologie Du Diabète De Type 2

Le Diabète de Type 2 est un état d'insulino-résistance associé à un dysfonctionnement des cellules bêta(10).

D'abord, le pancréas limite le niveau de glucose par une sécrétion excessive d'insuline pour compenser et maintenir une plage normale(11). Au fur et à mesure que la maladie progresse, les cellules bêta se modifient et la sécrétion d'insuline est incapable de maintenir l'homéostasie du glucose, ce qui entraîne une hyperglycémie(10). La production hépatique excessive du glucose du fait d'une néoglucogénèse accrue et d'une surexpression relative de la glucose 6 phosphatase par rapport à la glucokinase explique l'hyperglycémie basale. Le principal tissu siège de l'insulino-résistance périphérique est le muscle squelettique. Il existe un déficit de transport du glucose associé à un déficit de la synthèse de glycogène. Le déficit d'oxydation du glucose est moins marqué et en partie expliqué par la compétition glucose-acides gras. Une partie des anomalies observées de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline résulte de l'hyperglycémie chronique et de troubles chroniques du métabolisme lipidique. La glucotoxicité doit être prise en compte, car son effet néfaste est réversible avec la normalisation glycémique. L'environnement alimentaire lipidique, l'excès de poids et l'inactivité physique sont des facteurs aggravants de l'insulino-résistance (12).

Le mécanisme de la glucotoxicité passe par la régulation de gènes et par des phénomènes de souffrance cellulaire. La sécrétion par les cellules β surstimulées de protéine amyloïde insulaire (hIAP, human Islet Amyloid Protein) conduit à des dépôts fibrillaires d'amylose au contact des îlots, points de départ de phénomènes fibrotiques. La lipotoxicité existe dans la cellule β soumise à un environnement diabétique, un détournement des acides gras de l'oxydation vers le stockage de triglycérides. L'accumulation d'acyl-coA conduit à la production de céramides et de peroxyde d'azote (NO) qui entraînent la répression de certains gènes et des altérations de la mitochondrie conduisant à un phénomène d'apoptose cellulaire secondaire (12).

Les personnes en manque d'activité physique, les personnes souffrant d'hypertension ou de dyslipidémie risquent de développer un DT2. Des données en constante évolution suggèrent qu'on observe une dérégulation des adipokines, une inflammation, une hyperglucagonémie, une augmentation de la réabsorption rénale du glucose et des anomalies du microbiote intestinal(10).

❖ Biologie anormale des incrétones

Selon les récentes études, la diminution de l'effet des incrétones serait plutôt une conséquence et non une cause de l'état diabétique. Un médiateur génétique pourrait être impliqué dans l'altération de la fonction incréteine. Le gène du facteur de transcription 7-like 2 (TCF7L2) code pour un facteur de transcription qui se lie à la β caténine pour induire la transcription d'un certain nombre de gènes, dont celui du pro glucagon intestinal. Des variantes de TCF7L2 ont été fortement associés au diabète de type 2 et à l'altération de la sécrétion d'insuline dans diverses populations(13). Étant donné que l'incrétine GLP-1 découle du pro glucagon, de nombreux rapports récents ont étudié le rôle

putatif de l'altération de l'effet incrétine dans la sécrétion d'insuline chez les porteurs de variants TCF7L2. La première étude a montré que l'effet incrétine était significativement réduit de 20 % chez les porteurs de l'allèle de risque (T) présentant une tolérance anormale au glucose ou un diabète de type 2, par rapport à ceux qui ne sont pas porteurs de l'allèle (T). Une autre étude a étudié le rôle du GLP-1 (14). Alors que la concentration de GLP-1 était similaire chez les porteurs et les non-porteurs de l'allèle à risque, la perfusion de GLP-1 a montré une réduction significative de la sécrétion d'insuline induite par le GLP-1 chez les porteurs de l'allèle de risque(14). Il est intéressant de noter qu'il a été démontré que TCF7L2 régule la survie et la fonction des cellules β dans les îlots pancréatiques humains isolés. L'altération de l'effet des incrétines pourrait donc être le médiateur de l'effet diabétogène des polymorphismes de TCF7L2. Il semble que cela passe par une réduction de l'action du GLP-1 sans altération de la sécrétion de GLP-1(14,15).

La majorité des patients atteints de DT2 sont obèses ou ont un pourcentage élevé de graisse corporelle, répartie principalement dans la région abdominale. Ce tissu adipeux favorise lui-même la résistance à l'insuline par le biais de divers mécanismes inflammatoires, notamment la libération accrue des acides gras libres et la dérégulation des adipokines (13).

On note aussi que des gènes sont susceptibles d'avoir un effet majeur dans le déterminisme du DT2, mais que leurs identifications restent toutefois compliquées du fait de l'interaction génétique avec l'environnement(16). La physiopathologie du DT2 reste donc très compliqué à être définie à la vue de l'ensemble des facteurs qui entrent en jeux.

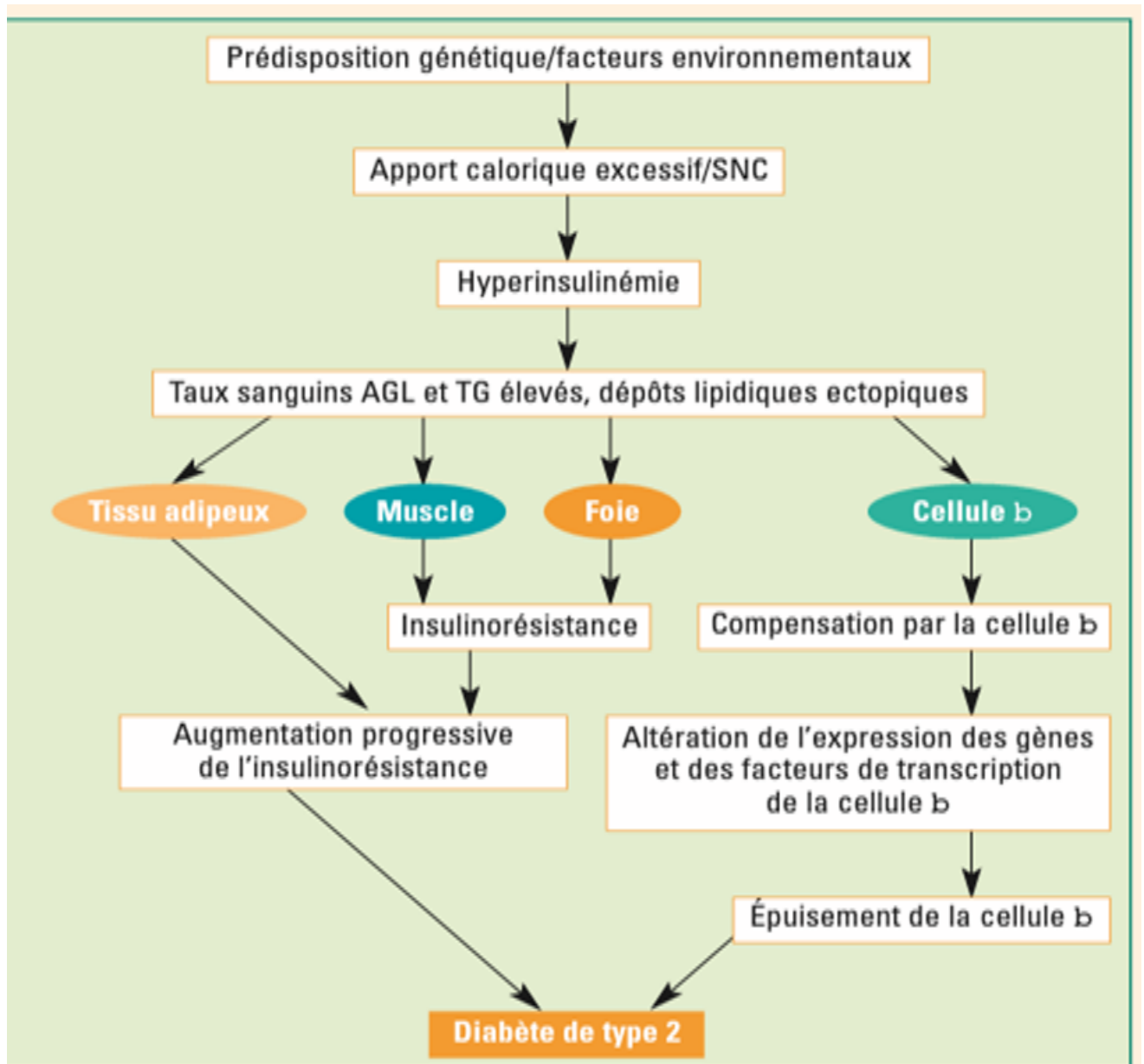


Figure 2: Alteration des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 (17)

V- Surveillance Glycémique

Les patients atteints de DT2 en plus de bénéficier d'une prise en charge médicale appropriée, ont aussi besoin d'une surveillance glycémique(18). La surveillance de l'état glycémique est considérée comme la base du traitement du diabète(18). L'analyse des données glycémiques permet d'évaluer l'efficacité du traitement et de guider les ajustements du mode de vie et des médicaments afin d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible en toute sécurité(18). Les principales techniques d'évaluation de l'efficacité du contrôle glycémique sont l'autosurveillance de la glycémie par le patient (ASG) et la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)(18).

1- Autosurveillance Glycémique (ASG)

Il s'agit de la surveillance de la glycémie par le patient lui-même ou par un proche à domicile, elle se fait à partir d'une goutte de sang capillaire qui sera prélevé au bout du doigt et mise sur une bandelette insérée dans l'appareil de lecture glycémique(19).

L'ASG est beaucoup pratiqué ces dernières années surtout pour le Diabète de type 1 du fait de l'utilisation de l'insuline, mais notons que l'insuline est maintenant utilisé chez les patients diabétiques de type 1 comme de type 2, d'où son importance dans le suivi de la glycémie des patients(20). Le nombre de contrôle capillaires peut aller de un à quatre par jour en général(20).

Les glucomètres FLASH (Freestyle libre) ou glucomètres continus (CGM) sont les derniers types de glucomètres sur le marché permettant de suivre votre glycémie sans avoir à vous piquer les doigts. Vous portez un petit capteur sur votre corps jour et nuit qui lit votre taux de sucre afin que vous puissiez voir les

informations sur votre mobile ou un autre appareil. Si quelqu'un vous aide à prendre soin de votre diabète, son téléphone portable peut également être connecté. Avec un CGM et le dernier lecteur de glycémie flash (Freestyle Libre 2), vous pouvez également régler une alarme pour qu'elle sonne si votre taux de sucre devient trop bas ou trop élevé. L'un des autres principaux avantages d'un glucomètre flash et d'un CGM est de pouvoir examiner ce que fait votre taux de sucre à chaque minute du jour et de la nuit. Avec les tableaux et les graphiques, vous pouvez commencer à voir et à comprendre comment la nourriture, l'activité et d'autres choses affectent votre taux de sucre(21).

2- Hémoglobine Glyquée (HbA1c)

L'hémoglobine est une protéine que l'on trouve uniquement dans les globules rouges(22). En fait, l'hémoglobine est ce qui donne au sang sa coloration rouge vif. Les globules rouges ayant une durée de vie moyenne de trois mois, le test A1c reflète les globules rouges présents dans la circulation sanguine au moment du test, c'est pourquoi l'HbA1c sert de moyenne du contrôle de la glycémie. La principale fonction de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène des poumons vers toutes les cellules du corps. L'hémoglobine devient glyquée ou recouverte de glucose provenant de la circulation sanguine lorsque la quantité de glucose présente dans le sang se fixe sur la protéine de l'hémoglobine, et l'augmentation du taux de glucose se reflète à la surface de la protéine de l'hémoglobine, ce qui entraîne un taux d'HbA1c plus élevé(23). L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est utilisée comme indicateur des mesures moyennes de la glycémie sur plusieurs mois et constitue le principal indicateur de la surveillance de la glycémie(24). Les personnes atteintes de diabète doivent faire contrôler régulièrement leur taux d'HbA1c pour déterminer si leur glycémie moyenne se situe dans la fourchette cible. L'American Diabetes

Association (ADA) recommande de vérifier le taux d'HbA1c deux fois par an chez les patients stables et bien contrôlés, et tous les trois mois chez les patients dont la médication a changé ou qui ne sont pas bien contrôlés(25).

Tableau 1: Pourcentage de l'hémoglobine glyquée en fonction du taux de glycémie (23)

A1c (%)	Glycémie moyenne (mg/dL)
6	126
8	183
10	240
12	298
14	355

VI- Mesures Hygiéno-Diététiques

Le diabète est une maladie coûteuse, et les coûts médicaux des seuls soins de santé pour une personne diabétique sont 2,3 fois plus élevés que pour une personne non diabétique (26). Outre l'épidémie de diabète et les coûts élevés, les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints (26). On constate une absence d'amélioration dans l'atteinte des objectifs cliniques depuis 2005, malgré les progrès réalisés dans les modalités de traitement médicamenteux et technologiques. En effet, entre 2010 et 2016, l'amélioration des résultats a stagné ou s'est inversée(27).

Selon la HAS, les patients peuvent pratiquer l'activité physique à n'importe quel endroit (maison, travail, ou dans la rue)(5) :

- Pour les adultes âgés de 18 à 65 ans : Pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (exemple : marche à un pas soutenu) au moins 5 jours par semaine, ou 20 minutes pendant 3 jours par semaine d'activité physique d'intensité élevée (exemple : jogging)

- Pour les sujets âgés de plus de 65 ans : La marche rapide était considérée comme une activité physique d'intensité élevée et la marche normale d'intensité modérée ; le volume d'activité pouvant être fractionné en périodes d'au moins 10 minutes.

Sur le plan diététique, il s'agira d'un rééquilibrage alimentaire en fonction de chaque patient(28). Le but sera de modifier quelques mauvaises habitudes(28) :

- Réduction des lipides surtout saturés : les effets bénéfiques sur les glycémies peuvent être jugés en quelques jours ;
- Réduction des sucres simples et de la consommation d'alcool.

Si nécessaire, un régime modérément hypocalorique sera mis en place. Un amaigrissement même limité (-5 % du poids corporel) apporte un bénéfice glycémique très significatif(28).

Les mesures hygiéno-diététiques constituent la première étape de la prise en charge après la confirmation du diabète de type 2 chez le patient. Lorsque malgré l'application de ces mesures, les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, on mettra en place un traitement médicamenteux pour éviter les complications liées au diabète et permettre une réduction de l'hyperglycémie en tenant compte du profil du patient et des risques d'hypoglycémies.

VII- Stratégie Thérapeutique Du Diabète De Type 2

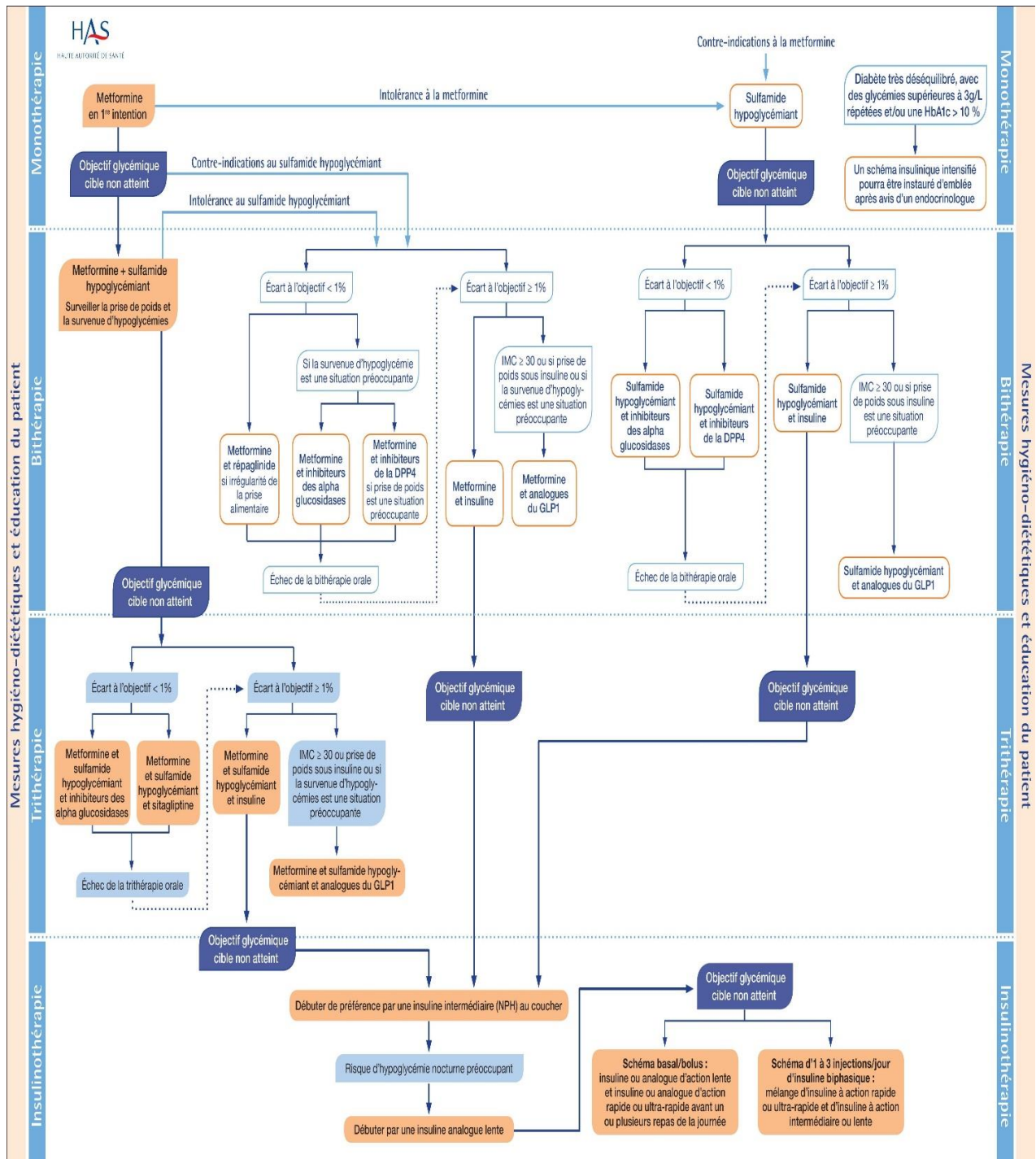


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des patients atteints du diabète de type 2 (5)

Chapitre 2 : gliptines

I- L'effet Incréatine

L'effet incrétine décrit le processus par lequel le glucose oral provoque des réponses insulino-sécrétoires plus élevées que le glucose intraveineux, malgré des niveaux de glycémie similaires, chez des individus en bonne santé. Cet effet, qui est uniformément défectueux chez les patients atteints de diabète de type 2, est médié par les hormones incrétines dérivées de l'intestin, le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). L'incrétine joue donc un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie du glucose, et les thérapies à base d'incrétine font partie des nouvelles thérapies les plus prometteuses pour le traitement du diabète de type 2(29).

Cependant, malgré l'efficacité de ces traitements chez de nombreux patients, l'idée qu'ils restaurent l'effet incrétine est une idée fautive très répandue. Dans le DT2, le pancréas endocrine reste réactif au GLP-1 mais n'est plus réactif au GIP, ce qui est la raison la plus probable d'une réduction ou d'une absence de l'effet incrétine. Les médicaments à base d'incrétine, y compris les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), stimulent les récepteurs GLP-1 et augmentent ainsi la sécrétion d'insuline en réponse à la stimulation du glucose par voie orale et intraveineuse, ce qui abolit les effets de l'insuline. Ces médicaments ne restaurent donc pas l'effet incrétine défectueux chez les patients. En revanche, certaines procédures de chirurgie bariatrique améliorent les réponses au GLP-1 et restaurent également l'effet incrétine chez les personnes obèses atteintes de diabète de type 2(30).

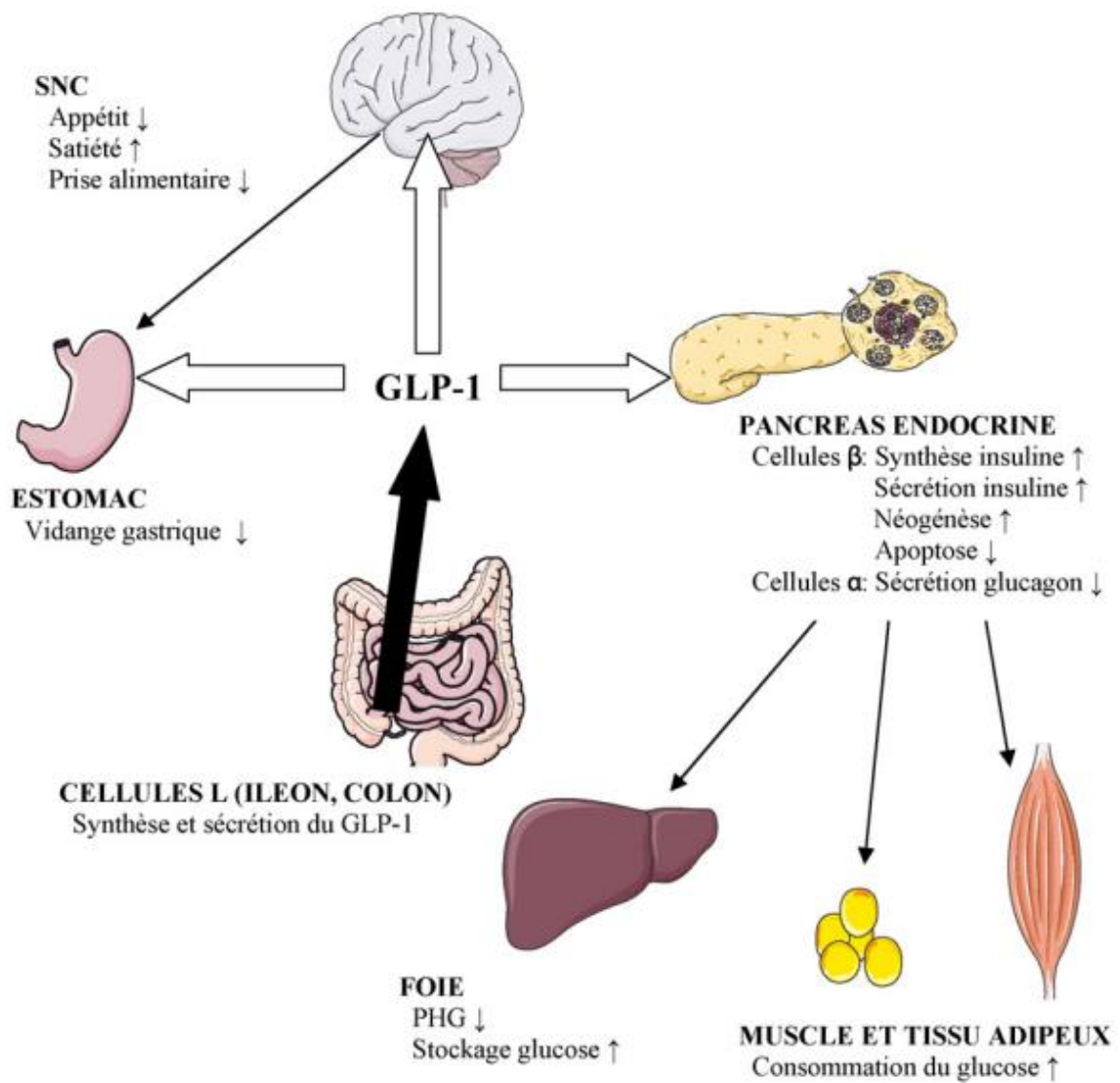


Figure 4: Actions physiologiques du GLP-1 (30)

SNC : système nerveux central ; PHG : production hépatique de glucose ; (↑) : stimulation, augmentation ; (↓) : inhibition, diminution ; () effets directs du GLP-1 ; (→) effets indirects du GLP-1.

II- Présentation De La DPP-IV

1- Définition Et Structure

La dipeptidyl peptidase-IV dénommée aussi protéine complexant de l'adénosine désaminase 2 (ADCP 2) ou encore antigène d'activation des cellules T CD26 est une sérine exopeptidase de la famille des protéines S9B qui clive les dipeptides X-prolines de l'extrémité N-terminale des polypeptides tels que les chimiokines, les neuropeptides et les hormones peptidiques(31,32).

L'enzyme DPP-IV composée de 776 acides aminés est une glycoprotéine transmembranaire de type II(31).

2- Activités, Substrats Potentiels Et Leurs Localisations

Au niveau de l'activité on a (31,32) :

- Sur le plan enzymatique, la DPP-IV circulante est éliminée de la membrane plasmique par clivage protéolytique, cela entraîne l'augmentation du taux de DPP4 dans le plasma entraînant plusieurs maladies métaboliques dont le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires et la stéatose hépatique non alcoolique.
- Sur le plan immunitaire, la DPP-IV intervient dans la modulation de la réponse immunitaire en servant de co-stimulateur dans l'activation et la prolifération des cellules T CD26.

Les substrats principaux de la DPP-IV sont les hormones incrétines (GLP-1 et le GIP) ou hormones de l'axe entéro-intestinal, hormones gastro-intestinales stimulées par les nutriments qui améliorent la tolérance orale au glucose en stimulant la sécrétion d'insuline. En effet, par le clivage de ces substrats au niveau N-terminale on aura une inactivation de l'effet incrétine qui aura une

demi-vie brève. Plusieurs autres peptides ont été identifiés comme aussi substrats de la DPP-IV : les neuropeptides et les chimiokines(33).

La DPP-IV est localisé au niveau de la membrane cellulaire de plusieurs tissus en grande quantité dans les intestins, la moelle osseuse et les reins et en plus faible quantité notamment dans le foie, la rate, le thymus, le pancréas, les intestins, les cellules lymphoïdes et myéloïdes(31,33).

3- Enzymes Proches De La DPP-IV

Les enzymes proches de la DPP-IV sont des protéines DASH (DPP-IV activator or/and structure homologue) dont la DPP-4 est la plus importante. Ce sont (32):

- La protéine d'activation des fibroblastes alpha (FAP)
- DPP-8
- DPP-9

Ces enzymes présentent une activité de type DPP-IV avec un pH optimal neutre à basique et un profil d'inhibition similaire(32).

III- Pharmacologie Des Inhibiteurs De La DPP-4

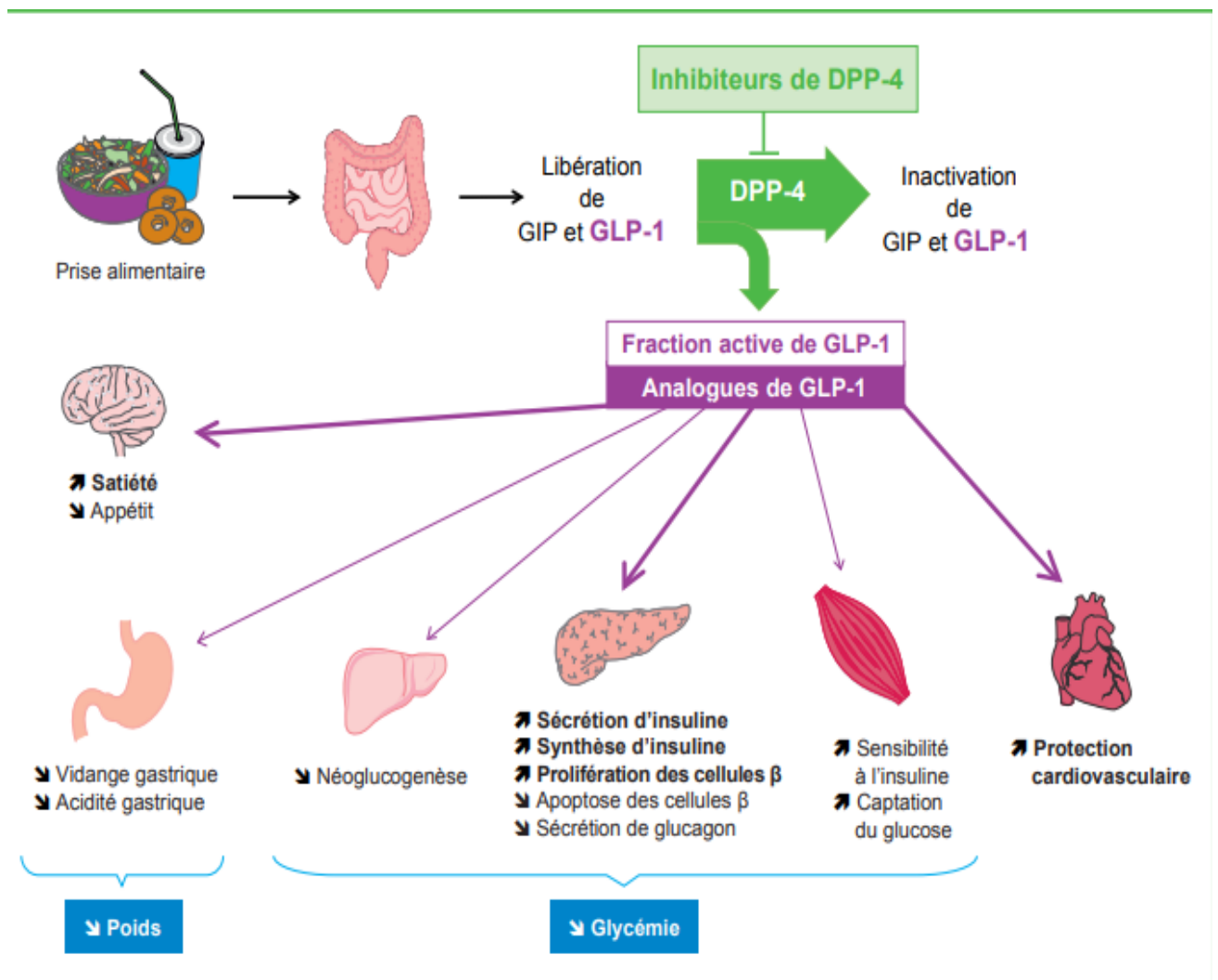


Figure 5: Mode d'action et propriétés pharmacologiques des Incrétinomimétiques(34).

1- Pharmacodynamie

- Vildagliptine

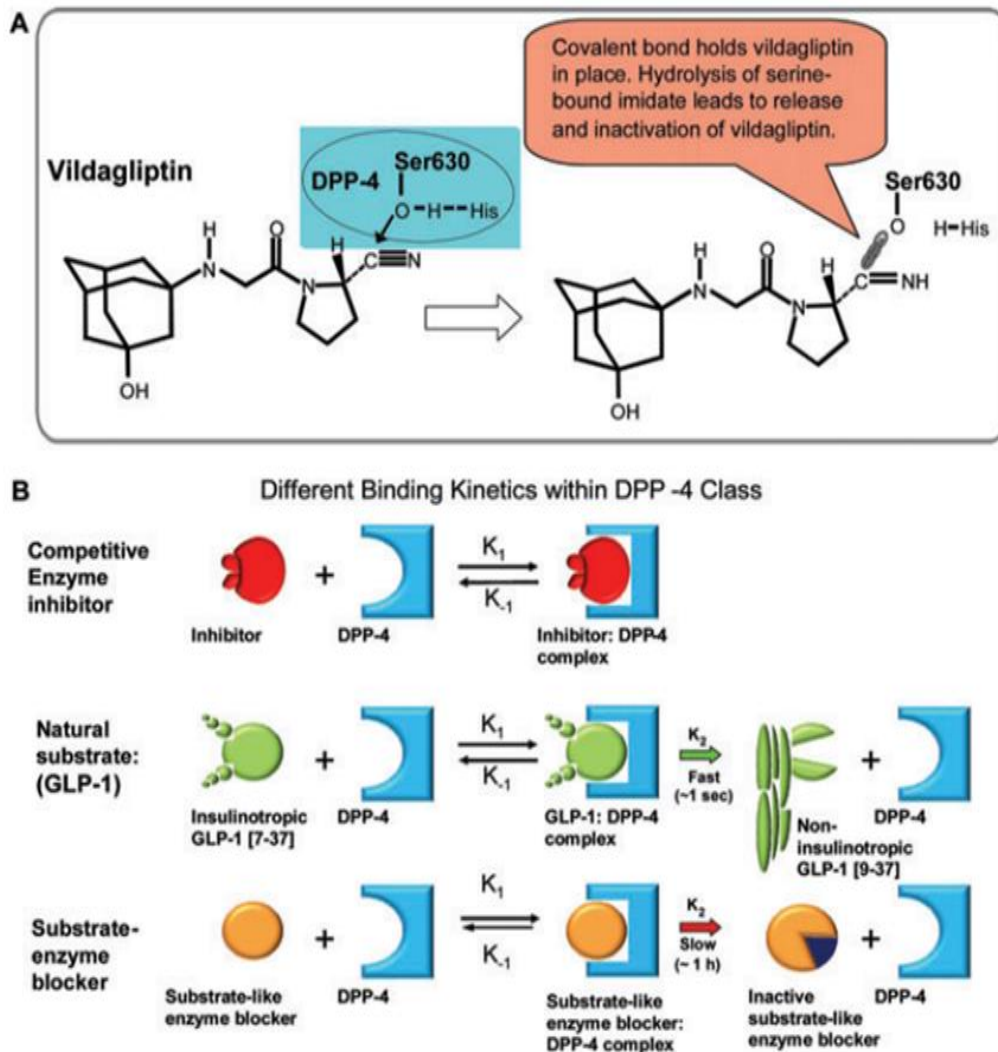


Figure 6: (A) Interaction covalente entre la vildagliptine et le site actif de l'enzyme DPP-IV (Ser630 de la DPP-IV). (B) Représentation schématique de l'interaction de l'enzyme (DPP-IV) avec un inhibiteur compétitif, un substrat naturel (GLP-1) ou un bloqueur de substrat (modificateur covalent de l'activité enzymatique) (35).

Le groupe nitrile de la vildagliptine forme rapidement une liaison covalente avec le site catalytique de la DPP-IV pour former un groupe imidate, ce qui stabilise la vildagliptine dans le site catalytique de la DPP-IV et facilite l'hydrolyse de ce groupe imidate. La vildagliptine inactive se dissocie ensuite lentement du site catalytique de la DPP-IV avec une demi-vie (k_2) d'environ 1h. Bien que la vildagliptine soit liée de manière covalente au site catalytique de la DPP-IV, l'enzyme ne peut agir sur aucun autre substrat. Après la dissociation de la vildagliptine du côté catalytique, en une fraction de seconde, une autre vildagliptine est libérée et interagit avec le site catalytique. Ceci conduit à un blocage complet de l'activité de la DPP-IV pendant toute la durée où les taux de vildagliptine sont suffisants pour s'associer efficacement au site catalytique. Ce mécanisme d'inhibition enzymatique est mieux caractérisé par l'expression "bloqueur d'enzyme de type substrat" ou "bloqueur de substrat"(35).

- Sitagliptine

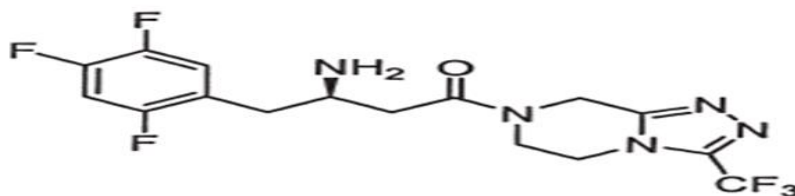


Figure 7: Structure chimique du phosphate de sitagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society (36)

La sitagliptine est un inhibiteur puissant, compétitif et réversible de l'enzyme DPP-IV. L'énantiomère S est considérablement moins puissant que l'énantiomère R. La sitagliptine est très sélective pour l'enzyme DPP-IV par rapport à d'autres enzymes similaires. Cette sélectivité est importante car les enzymes DPP 8 et DPP 9 sont très similaires à la DPP-IV. Cependant, l'inhibition de ces enzymes a entraîné de graves toxicités chez les animaux(36).

Un essai portant sur l'utilisation de la sitagliptine sur des hommes en bonne santé a révélé une inhibition de la DPP-IV plasmatique de 80 % ou plus au jour 10. On a découvert que la sitagliptine à des doses de 25 mg/jour ou plus entraînait une augmentation de deux fois ou plus des concentrations de GLP-1 actif(36).

- Saxagliptine

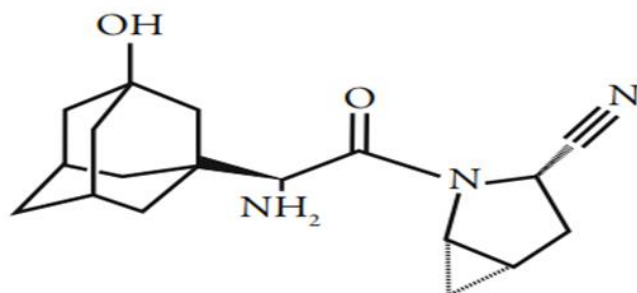


Figure 8: Structure chimique de la saxagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society (37)

La saxagliptine est un puissant inhibiteur de la DPP-IV par un processus en 2 étapes, d'abord on a la formation d'un complexe covalent réversible enzyme-inhibiteur dans lequel le début et la fin de l'inhibition sont lents. Ensuite, cela va favoriser l'équilibre enzymatique entre les formes actives et passives(37).

•La linagliptine

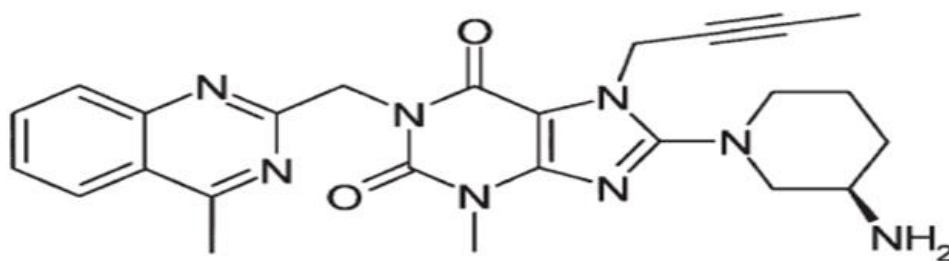


Figure 9: Structure chimique de la linagliptine. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Medicinal Chemistry. Copyright 2005 American Chemical Society (38)

La linagliptine est un puissant inhibiteur réversible et sélectif de l'enzyme DPP-IV qui dérive de la xanthine, elle intervient dans l'inactivation des incrétines GLP-1 et GIP. Ces deux incrétines interviennent dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Le GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une baisse de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie à la DPP-IV de manière réversible, menant ainsi à une augmentation du taux d'incrétines actives et à une prolongation de leur activité. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et abaisse la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante, entraînant ainsi une amélioration générale de l'homéostasie glycémique(38).

2- Pharmacocinétique

Tableau 2: Pharmacocinétique des gliptines (39–42)

	Sitagliptine	Vildagliptine	Linagliptine	Saxagliptine
Absorption (Biodisponibilité)	Concentration plasmatique atteint entre 1 et 4 heures, La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %	Concentration plasmatique à 1,7 heures, la biodisponibilité absolue est de 85%. L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une diminution de la Cmax (19%).	Concentration plasmatique est de 2 heures, la biodisponibilité absolue de la linagliptine est d'environ 30%	Concentration plasmatique de la saxagliptine et de son principal métabolite ayant été atteintes en respectivement 2 et 4 heures (Tmax).
Distribution	Faible liaison aux protéines plasmatiques est faible 38 %	Faible liaison aux protéines plasmatiques 9,3%	Faible liaison aux protéines plasmatiques	Faible liaison aux protéines plasmatiques
Biotransformation	Excrété dans les urines sous forme inchangée	Excrété dans les urines sous forme inchangée	Excrété dans les urines sous forme inchangée	La biotransformation de la saxagliptine est principalement médiée par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5)
Élimination	100% de la dose éliminés dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %)	85% de la dose est excrétée dans les urines et 15% de la dose est retrouvée dans les fèces	La linagliptine est éliminée dans les fèces (80 %) ou l'urine (5 %)	La saxagliptine est éliminée par voie rénale et hépatique

3- Interactions Médicamenteuses ((39–43)

- Sitagliptine

Le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatif de la sitagliptine avec d'autres médicaments est faible.

Le CYP3A4 avec l'action du CYP2C8, qui sont responsables du métabolisme de la sitagliptine n'agissent pas vraiment dans la clairance de celle-ci. La clairance peut varier en cas d'insuffisance rénale avec le concours des puissants inhibiteurs du CYP3A4p comme par exemple : le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine qui peuvent varier la pharmacocinétique de la sitagliptine.

- Vildagliptine

Le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatif de la vildagliptine avec d'autres médicaments est faible car il n'est ni un substrat, ni un inducteur ou encore un inhibiteur du CYP450.

Mais en association avec les IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion), on a un risque d'angioœdème.

- Saxagliptine

Le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatif de la saxagliptine avec d'autres médicaments est faible.

La saxagliptine est métabolisé au niveau du CYP3A4/5

L'association avec des inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne peut modifier les concentrations plasmatiques de saxagliptines mais toutefois cela n'a pas été étudié.

- Linagliptine

La linagliptine est un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur irréversible faible à modéré de l'isoenzyme CYP3A4, mais elle n'inhibe pas les autres isoenzymes CYP. Elle n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP, donc son potentiel d'interaction est faible.

Avec toutes les gliptines, le risque d'interactions cliniquement significatifs *in vivo* est faible et le VIDAL 2018 ne mentionne aucune association contre-indiquée ou déconseillée avec les gliptines (43,44).

IV- Les Gliptines En Pratique Clinique

1- Spécialités Autorisées Au Maroc

-1- Gliptines Seules

Tableau 3: Gliptines seules disponibles au Maroc(45)

DCI	Nom Commercial	DOSAGE	LABORATOIRES	PRIX	PRESENTATION
Sitagliptine	JANUVIA®	cp 50 mg cp 100 mg	MSD Maroc	301 393	BT DE 28 BT DE 28
Vildagliptine	GALVUS®	cp 50 mg	Novartis Pharma Maroc	390	BT DE 60
Saxagliptine	ONGLYZA®	cp 2,5mg cp 5 mg	MAPHAR	267 386	BT DE 30 BT DE 30
Linagliptine	TRAJENTA®	cp 5 mg	BOTTU S.A	374	BT DE 28

On constate que le prix des gliptines sur le marché est assez élevé, ce qui pourrait jouer un rôle dans l'observance du traitement chez des patients avec des revenus modestes.

-2- Gliptines En Association

Tableau 4: Gliptines en association disponibles au Maroc (45)

DCI	Nom commercial	Dosage	Laboratoire	Prix	Présentation
Sitagliptine + Metformine	JANUMET®	50 mg → Sitagliptine 1000 mg → Metformine 50/1000 50 mg → Sitagliptine 850 mg → Metformine 50/850	MSD MAROC	437	BT DE 56 BT DE 56
Vildagliptine + Metformine	GALVUSMET®	50 mg → Vildagliptine 1000 mg → Metformine 50/1000 50 mg → Vildagliptine 850 mg → Metformine 50/850	NOVARTIS PHARMA MAROC	390	BT DE 60 BT DE 60
Linagliptine + Metformine	JENTADUETO®	2,5 mg → Linagliptine 1000mg → Metformine 2,5/1000	BOTTU S.A	471	BT DE 56

2- Indications Des Gliptines (47,75–78)

Toutes les familles de gliptines sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, mais peuvent connaître quelques différences au niveau de leurs indications dans l'AMM (Autorisation de mise sur le marché).

•Sitagliptine

- **En monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- **En bithérapie orale** : 1- En association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

2-En association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- **En trithérapie orale** : 1- En association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

2-La sitagliptine est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

- Vildagliptine

- **En monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée

- **En bithérapie** : En association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.

- Saxagliptine

- **En monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

- **En bithérapie orale** : 1- En association à la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;

- 2-En association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée ;

- **En trithérapie orale** : 1-En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

2-En association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.

- **Linagliptine**

- **En monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- **En bithérapie orale** : 1- En association à la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

2-En association à un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

- **En trithérapie orale** : 1- En association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

2- La linagliptine est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie

La linagliptine est la seule gliptine pouvant être administré à un patient avec une insuffisance rénale quel que soit le niveau de gravité de cette insuffisance rénale.

3- Posologie Et Contre-Indication Des Gliptines

- Posologie

Tableau 5: Posologie des Gliptines seules ou en association disponibles au Maroc (39–42,46–48)

GLIPTINE ET NOM COMMERCIAL	DOSAGE PAR COMPRIME	POSOLOGIE RECOMMANDE
Sitagliptine (JANUVIA®)	100 mg	100 mg une fois par jour
Sitagliptine + Metformine (JANUMET®)	100 mg + 1000mg	Un comprimé deux fois par jour (matin et soir)
Vildagliptine (GALVUS®)	50 mg	50 mg une fois par jour
Vildagliptine + Metformine (GALVUSMET®)	50 mg + 1000 mg	Un comprimé deux fois par jour (matin et soir)
Saxagliptine (ONGLYZA®)	5 mg	5 mg une fois par jour
Linagliptine (TRAJENTA®)	5 mg	5 mg une fois par jour
Linagliptine + Metformine (JENTADUETO®)	2,5 mg + 1000 mg	Un comprimé deux fois par jour (matin et soir)

Lorsque la gliptine est prise en plus avec un Sulfamide hypoglycémiant (SH) ou l'insuline, une diminution de la posologie du SH ou de l'insuline peut être envisagé en vue de réduire les risques d'hypoglycémies. Les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-IV peuvent être pris indifféremment au cours ou en dehors des repas sauf en association avec la metformine où c'est préférable de prendre les comprimés pendant les repas pour éviter les problèmes gastro-intestinaux. Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est requise, mais cette famille ne doit pas être utilisée chez les moins de 18 ans (34,43,44).

Insuffisance rénale

Les inhibiteurs de la DPP-IV doivent être pris avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une adaptation posologique est nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ne doivent pas recevoir la sitagliptine, la vildagliptine ou encore la saxagliptine. Seul la linagliptine peut être administré quel que soit le niveau de l'insuffisance rénale. Donc la fonction rénale du patient doit être évalué avant l'initiation du traitement par les gliptines, puis évaluer périodiquement(49).

Insuffisance hépatique (39–42)

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

La saxagliptine n'est pas recommandé en cas d'IH sévère. Aucune expérience clinique n'a été menée dans le cadre de l'utilisation de la sitagliptine et la linagliptine chez les patients atteints d'IH sévère.

Par contre, la vildagliptine ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la Limite supérieure normale.

•Contre-Indication (39–42)

La contre-indication principale concernant toutes les gliptines est « l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ». Mais on a aussi des précautions d'emploi qui sont :

- Les gliptines ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de diabète de type 1 ou en cas d'acido-cétose ;
- Les Gliptines ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante, aussi chez l'enfant et l'adolescent.

4- Sécurité D'emploi Des Gliptines Ainsi Que Leurs Limites

Tableau 6: Résumé des profils de sécurité des Inhibiteurs de la DPP-IV approuvée par l'Agence Européenne des médicaments(50)

Inhibiteurs de la DPP-IV	Essais cliniques de la phase 3 et 4	Essais des résultats cardiovasculaires	Rapport de surveillance post-commercialisation
Linagliptine	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie (Quand elle est utilisée en trithérapie avec la metformine et les SH) - Pancréatite 	Essais CARMELINA MACE dans 12,4% (linagliptine) vs 12,1% (placébo) HR, 1,02 ; 95 % CI 0,89-1,17 ; p<0 001 pour la non-infériorité. Taux similaires de pancréatite aiguë ou chronique.	<ul style="list-style-type: none"> - Angioœdème - Urticaire - Eruption cutanée - Pemphigoïde bulleuse
Saxagliptine	<ul style="list-style-type: none"> - Infection des voies respiratoires supérieures - Infection des voies urinaires - Mal de tête - Arthralgie - Pancréatite 	Essai SAVOR-TIMI 53 MACE dans 7,3 % (saxagliptine) vs 7,2 % (placebo) ; HR 1,00, 95 % CI 0,89-1,12, p=0,99 pour la supériorité Et p<0,001 pour la non-infériorité Taux d'hospitalisation pour HF : 3,5% vs 2,8%, HR 1,27, 95% IC 1,07-1,51, P=0.007 Taux similaires de pancréatite aiguë ou chronique.	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité et réactions anaphylactiques - Douleurs abdominales - Nausées, - Pancréatite - Arthralgie
Sitagliptine	<ul style="list-style-type: none"> - Mal de tête - Pancréatite - Hypoglycémie (quand elle est associé à 	Essai TECOS MACE dans 11,4 % (sitagliptine) vs 11,6 (placebo) ; HR 0,98, 95% IC	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite aigue - Réactions d'hypersensibilité - Arthralgie, myalgies, maux de

	l'insuline et à un sulfamide hypoglycémiant)	0,88-1,09 ; p<0,01 Taux d'hospitalisation supérieure similaires pour HE (HR 1,00, IC à 95% 0,83-1,20 ; P=0,98 Taux similaires de pancréatite aigüe et de cancer du pancréas	dos - Troubles de la peau et du tissu sous-cutané - Insuffisance rénale
Vildagliptine	<ul style="list-style-type: none"> - Les effets indésirables sont pour la plupart légers et transitoires, ne nécessitant pas d'arrêt du traitement - Rares cas de dysfonctionnement hépatique - Rares cas d'angioedème (en particulier en association avec les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion) 	Méta-analyse de 40 essais de phase III/IV (9 599 patients traités par vildagliptine) MACES composites dans 0,86% (vildagliptine) vs 1,20% (comparateur) ; RR M-H 0,82 (95% CI 0,61-1,11) RR similaires pour les événements individuels Événements HF confirmés dans 0,43% (vildagliptine) vs 0,45% (comparateur) ; M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70)	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite hépatite, Tests anormaux de la fonction hépatique - Myalgie - Urticaire - Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses

Légende : CI (intervalle de confiance), HF (insuffisance cardiaque), HR (rapport de risque), MACE [événement cardiovasculaire indésirable majeur (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiovasculaire)], M-H RR (rapport de risque de Mantel-Haenszel, pts patients)

5- Les Effets Indésirables Des Gliptines

Selon la définition de l'OMS, un effet indésirable est une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament, qui survient à des doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique(51). Depuis la commercialisation des gliptines sur le marché, plusieurs effets indésirables ont été rapportés, de fréquence variable. Ces études ont été menées au cours des essais cliniques et/ou après commercialisation. On les a récapitulés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 7: Effets indésirables des gliptines seules (39–42)

	SITAGLITINE	VILDAGLIPTINE	SAXAGLIPTINE	LINAGLIPTINE
Très fréquents ($\geq 1/10$)	-	- Rhinopharyngite	-	- Hypoglycémie
Fréquents ($\geq 1/100$, <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Céphalées - Infections des voies respiratoires, rhinopharyngites - Arthrose, douleur des extrémités 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensations vertigineuses - Infections des voies aériennes supérieures - Céphalées - Tremblements - Vision trouble - Constipation - Nausée - Reflux gastro-œsophagien - Diarrhées - Douleurs abdominales y compris haute - Vomissements - Hyperhidrose - Eruption - Prurit - Dermatite - Arthralgies - Myalgies - Asthénie - Œdèmes périphériques 	<ul style="list-style-type: none"> - Infection des voies respiratoires supérieures - Infections des voies urinaires - Gastro-entérites - Sinusites - Etourdissements - Céphalées - Douleurs abdominales - Diarrhée - Nausées - Rash - Fatigue 	-
Peu fréquents ($\geq 1/1000$, <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Etourdissements - Constipation - Prurit 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémies - Flatulence - Urticaire - Dysfonction érectile - Fatigue - Frissons - Elévation des transaminases - Prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilités - Pancréatite - Dermatite - Prurit - Urticaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite - Hypersensibilité - Toux - Constipation - Eruption cutanée

Rares (<1/10000, <1/1000)	- Thrombopénie	- Pancréatite	- Angioœdème - Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique	- Pancréatite - Angioœdème - Urticaire - Pemphigoïde bulleuse
Très rares (<1/10000)	-	-	-	-
Fréquence Indéterminée	- Réactions d'hypersensibilité - Maladie pulmonaire interstitielle - Vomissement - Pancréatite aiguë - Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale - Angioœdème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée, lésions cutanées exfoliatives y compris Syndrome de Stevens-Johnson	- Vascularite cutanée - Hépatite - Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses y compris pemphigoïde bulleuse	- Pemphigoïde bulleuse - Constipation	-

Tableau 8: Effets indésirables des gliptines en association avec la metformine(42,46,47)

	Sitagliptine + metformine	Vildagliptine + metformine	Linagliptine + metformine
Très fréquents ($\geq 1/10$)	-	-	- Douleur abdominale
Fréquents ($\geq 1/100$, <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémies - Nausées - Flatulence - Vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections des voies aériennes supérieures - Rhinopharyngite - Sensations vertigineuses - Céphalées - Tremblements - Vomissements - Diarrhées - Nausées - Reflux gastro-œsophagien - Flatulence - Constipation - Douleurs abdominales y compris haute - Hyperhidrose - Prurit - Eruption cutanée - Dermatite - Arthralgies 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée - Nausée
Peu fréquents (1/1000, <1/100)	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence - Diarrhées - Constipation - Douleur abdominale haute - Prurit 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Perte d'appétit - Goût métallique - Pancréatite - Hépatite - Erythème - Urticaire - Myalgies 	<ul style="list-style-type: none"> - Toux - Diminution de l'appétit - Vomissement - Constipation - Trouble de la fonction hépatique - Eruption cutanée - Prurit
Rares ($< 1/10000$, <1/1000)	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite - Angioœdème - Urticaire - Pemphigoïde bulleuse

Très rares (<1/10000)	-	- Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et acidose lactique	- Hépatite
Fréquence Indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques - Maladie pulmonaire interstitielle - Pancréatite aiguë - Pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale - Angioœdème - Douleur articulaire ou musculaire - Mal de dos 	<ul style="list-style-type: none"> - Vascularite cutanée - Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse 	-

Autres Associations

• *Sitagliptine* (43,52)

- Sitagliptine + Metformine + Sulfamide hypoglycémiant : hypoglycémies (très fréquentes) / des constipations (fréquent) ;
- Sitagliptine + Metformine + Insuline : hypoglycémies et céphalées (fréquent) / constipation et bouche sèche (peu fréquent).

• *Vildagliptine*(52,53)

- Vildagliptine + metformine + sulfamide hypoglycémiant : Etourdissement, tremblement, faiblesse, faible taux de sucre dans le sang, transpiration excessive (Fréquent)
- Vildagliptine + metformine + l'insuline : maux de tête, frissons, nausée (avoir « mal au cœur »), faible taux de sucre dans le sang, brûlure d'estomac (Fréquent) / diarrhée, flatulence (Peu fréquent).

6- Mécanismes Potentiels Des Effets Indésirables Des Gliptines

Angioœdème (54,55)

L'angioœdème est une réaction inflammatoire aiguë qui se produit dans les tissus sous-cutanés, les muqueuses et les viscères, caractérisée par un gonflement localisé, une rougeur et des douleurs. Cette réaction est souvent due à une libération excessive de substances inflammatoires dans l'organisme. L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'une gliptine peut augmenter le risque d'angioœdème par rapport à l'utilisation d'un seul médicament. Les IEC sont couramment utilisées pour traiter l'hypertension artérielle en permettant une protection cardiovasculaire, et assurent également une protection rénale, ce qui en fait un choix idéal chez le patient diabétique hypertendu.

Le mécanisme de l'angioœdème est probablement lié à l'effet cumulatif des deux médicaments sur le système de régulation du complément. Les IEC peuvent augmenter la production de bradykinine, une substance qui peut induire une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et qui peut contribuer à l'angioœdème. Les gliptines peuvent également perturber l'équilibre entre les voies de régulation et d'activation du complément.

Les patients qui prennent à la fois un IEC et une gliptine doivent être conscients des signes et des symptômes d'un angioœdème, tels que des gonflements du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des difficultés respiratoires ou une respiration sifflante, et doivent contacter immédiatement un professionnel de la santé si ces symptômes se manifestent. On note que les Antagonistes des Récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) peuvent être une bonne alternative aux IEC pour éviter la survenue d'angioœdème chez les patients.

Effets d'une inhibition de la DPP-IV sur la fonction immunitaire (56,57)

Les lymphocytes T sont un type de globules blancs (leucocytes) qui jouent un rôle clé dans le système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes T sont produits dans la moelle osseuse et se développent ensuite dans le thymus, où ils subissent une maturation et une sélection avant d'être libérés dans la circulation sanguine.

La DPP-IV exerce des effets stimulants sur le système immunitaire, par le rôle de la CD26 dans la co-stimulation des cellules T car la CD26 intervient dans l'immunité en régulant la maturation des cellules T CD4+ et leur migration, ainsi que la sécrétion de cytokine et la production d'anticorps.

L'inhibition de la DPP-IV peut en effet affecter l'activation des cellules T, car l'enzyme DPP-IV est impliquée dans la régulation de la signalisation des lymphocytes T. Les incrétines, qui sont augmentées par l'inhibition de la DPP-IV, sont connues pour réguler la fonction des lymphocytes T en augmentant leur prolifération, leur différenciation et leur survie. Par conséquent, l'inhibition de la DPP-IV peut affecter cette fonction des incrétines et potentiellement altérer la réponse immunitaire médiée par les cellules T. Cependant, les effets précis de l'inhibition de la DPP-IV sur les cellules T peuvent être complexes et dépendent de nombreux facteurs, tels que la dose, la durée et la voie d'administration du médicament, ainsi que l'état de santé sous-jacent du patient. Des études ont montré que les gliptines peuvent réduire les niveaux de marqueurs inflammatoires dans le sang des patients atteints de diabète, suggérant un effet anti-inflammatoire. Mais d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les effets de l'inhibition de la DPP-IV sur la réponse immunitaire et

l'activation des cellules T. Cette action sur la réponse immunitaire pourrait être à l'origine des différentes infections comme celle des voies aériennes et celle des voies urinaires.

L'hypoglycémie (58,59)

Lorsque les gliptines sont utilisés en association avec les sulfamides hypoglycémiant, il y'a un risque accru d'hypoglycémie. Cela pourrait être lié à l'incidence plus élevée de l'hypoglycémie chez les patients traités par sulfonurées (environ 20%, qui augmente avec la durée du traitement), qui augmente encore lorsque les patients sont traités par un deuxième médicament agissant sur la sécrétion d'insuline. Une adaptation posologique serait nécessaire en vue d'éviter la survenue d'hypoglycémie.

Les troubles cutanés (60)

Les troubles cutanés causés par les gliptines peuvent se faire par différents mécanismes en fonction du profil de chaque patient, on peut avoir :

- Une réaction d'hypersensibilité : Cela peut inclure des éruptions cutanées, des démangeaisons, des rougeurs et des œdèmes au niveau de la peau. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être causées par une réponse immunitaire anormale à la présence de la gliptine dans l'organisme ;
- Des troubles vasculaires : Les gliptines peuvent également affecter les vaisseaux sanguins de la peau, entraînant une vasodilatation ou une constriction anormale des vaisseaux cutanés. Cela peut entraîner des changements de couleur de la peau, tels que des rougeurs ou des pâleurs, ainsi que des sensations de chaleur ou de froid ;

- Une altération de la cicatrisation : Les gliptines peuvent affecter la capacité de la peau à cicatriser correctement. La cicatrisation cutanée peut être retardée ou altérée, ce qui peut entraîner des plaies ouvertes qui sont lentes à guérir. Cela peut être un problème particulier chez les patients diabétiques qui ont déjà une cicatrisation altérée en raison de leur état sous-jacent ;
- Une interaction avec le système immunitaire cutané : Les gliptines peuvent interagir avec le système immunitaire de la peau, ce qui peut entraîner une inflammation cutanée. Cela peut se manifester par des rougeurs, des éruptions cutanées et des démangeaisons ;
- Des effets indésirables idiosyncrasiques : Certains effets indésirables cutanés causés par les gliptines peuvent être idiosyncrasiques, c'est-à-dire qu'ils sont imprévisibles et ne sont pas liés à un mécanisme d'action spécifique. Par exemple, certaines personnes peuvent développer des réactions cutanées inhabituelles en raison de leur propre prédisposition génétique ou d'autres facteurs individuels.

Les affections gastro-intestinales (61)

Au niveau des effets indésirables gastro-intestinaux, on note aussi qu'ils peuvent se faire par divers mécanismes qui sont :

- Un retard de la vidange gastrique : Les gliptines peuvent ralentir la vidange gastrique, c'est-à-dire le processus de vidange du contenu de l'estomac dans l'intestin grêle. Cela peut entraîner une sensation de plénitude gastrique, une distension abdominale, des nausées et des vomissements chez certains patients.

- Une stimulation de la sécrétion de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : Les gliptines inhibent la DPP-IV, une enzyme qui dégrade le GLP-1, une hormone intestinale impliquée dans la régulation de la glycémie. En inhibant la DPP-IV, les gliptines peuvent augmenter les niveaux de GLP-1, ce qui peut stimuler la sécrétion d'enzymes digestives dans le pancréas et augmenter la motilité intestinale. Cela peut entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales.
- Une modulation de la flore intestinale : Certaines études ont suggéré que les gliptines pourraient avoir un effet sur la composition de la flore intestinale, c'est-à-dire les bactéries présentes dans l'intestin. Des altérations de la flore intestinale pourraient potentiellement contribuer aux effets indésirables gastro-intestinaux chez certains patients.
- Des effets directs sur les cellules intestinales : Les gliptines pourraient également avoir des effets directs sur les cellules de la paroi intestinale, y compris les cellules nerveuses et les cellules musculaires, ce qui pourrait contribuer aux symptômes gastro-intestinaux indésirables.

Le risque de pancréatique (60)

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés en association avec les inhibiteurs de la DPP-IV, mais la relation de cause à effet n'a pas été établie. Dans de grandes études de cohorte, l'utilisation actuelle d'un traitement à base d'incrétines n'a pas été associée à un risque accru d'hospitalisation pour pancréatite aiguë ou cancer du pancréas. Cependant, étant donné que certaines études ont révélé une incidence arithmétiquement plus élevée de pancréatite aiguë (mais pas chronique), il convient d'envisager une pancréatite chez les

patients présentant des douleurs abdominales sévères persistantes (avec ou sans nausées) et d'interrompre l'administration d'inhibiteurs de la DPP-IV chez ces patients. Si la pancréatite est confirmée, un inhibiteur de la DPP-IV ne doit pas être repris. En outre, les inhibiteurs de la DPP-IV ne doivent pas être initiés chez un patient ayant des antécédents de pancréatite. Après avoir examiné les données actuellement disponibles, la Food And Drug Administration (FDA) des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments ont convenu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour confirmer un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas lors de l'utilisation de thérapies à base de GLP-1. Toutefois, sur la base de petites études histopathologiques qui ont mis en évidence une expansion marquée des compartiments pancréatiques exocrine et endocrine avec l'utilisation de thérapies à base d'incrétine, le premier étant accompagné d'une prolifération et d'une dysplasie accrues et le second d'une hyperplasie des cellules α avec un potentiel d'évolution en tumeurs neuroendocrines, des inquiétudes subsistent, et la surveillance et la notification des effets indésirables sur le pancréas se poursuivront.

7- Les Excipients Par Classe Commerciale

Les excipients sont définis comme étant des substances non médicamenteuses ajoutées aux médicaments pour aider à la fabrication, la conservation, la stabilisation, la solubilité et l'absorption de l'ingrédient actif. Les excipients peuvent être des produits chimiques, des plantes, des graisses, des huiles ou des polymères. Ils ne sont pas destinés à avoir un effet thérapeutique, mais plutôt à améliorer la qualité et l'efficacité des médicaments, ainsi que leur sécurité. Cependant, ils peuvent être responsable d'effet indésirable chez certains patients(62).

Tableau 9: Les excipients des gliptines disponibles au Maroc par classe commerciale(39–42,46–48)

	Januvia®	Janumet®	Galvus®	Galvusmet®	Trajenta®	Jentaducto®	Onglyza®
Noyau							
Cellulose microcristalline (E460)	+	+	+	+			+
Hydrogénophosphate de calcium anhydre (E341)	+						
Croscarmellose sodique (E468)	+						+
Stéarate de Magnésium (E470b)	+		+	+	+	+	+
Lactose anhydre			+				+
Mannitol					+		
Glycolate d'amidon sodique (type A)			+				
Amidon pré-gélatinisé (maïs)					+	+	
Arginine						+	
Silice colloïdale anhydre						+	
Amidon de maïs					+	+	
Copovidone					+	+	
Fumarate de stéaryle sodique	+	+		+			
Laurysulfate de sodium		+					
Povidone K29/32 (E1201)		+		+			
Croscarmellose sodique (E468)				+			
Pelliculage							
Poly (alcool vinylique)	+	+					+
Macrogol	+	+		+	+		+
Talc (E553b)	+	+			+	+	+
Dioxyde de titane (E171)	+	+				+	+
Oxyde de fer rouge ou noir (E172)	+	+		+	+	+	+
Oxyde de fer jaune (E172)	+			+		+	+
Dioxyde de titane (E171)				+	+	+	+
Hypromellose				+	+	+	
Propylène glycol						+	



*DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PROSPECTIVE*

I- Introduction

Les gliptines (inhibiteurs de la DPP-IV) occupent une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients atteints de DT2 ces dernières années, surtout lorsque cette famille est utilisée en association avec la metformine pour son efficacité sur le contrôle glycémique des patients. On constate une forte concurrence au niveau des traitements médicamenteux pour le DT2 où le positionnement des gliptines dans la hiérarchie est constamment réévalué.

Notons que des études ont montré que cette famille peut être toxique impactant négativement la vie des patients et suscitant quelques inquiétudes chez les prescripteurs.

Ainsi, il s'agirait désormais d'évaluer la balance bénéfice/risque avant la prescription de gliptines chez les patients.

II- Objectifs De L'étude

L'objectif principal était d'identifier les effets indésirables des gliptines chez les patients suivis au Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V.

Les objectifs secondaires se déclinaient comme suit :

- Déterminer la fréquence des effets indésirables, leur type et leur gravité ;
- Comparer la tolérance de ces médicaments avec les données de littérature ;
- Déterminer le comportement des patients face à ces effets indésirables en vue d'optimiser la prise en charge des patients sous gliptines.

III- Matériels Et Méthodes

1- Lieu Et Période D'étude

L'étude s'est déroulée au sein du service d'endocrinologie de l'hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V sur une période allant d'Octobre 2022 à Janvier 2023.

2- Type D'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique qui a été menée à travers un interrogatoire et le remplissage d'un questionnaire aux différents patients à l'unité de consultation du Service d'Endocrinologie au Centre de Diagnostic à l'hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V.

3- Population

3-1- Critères d'inclusion

L'étude a concerné tous les patients atteints de diabète de type 2 âgés de plus de 20 ans, sous gliptines depuis un délai d'au moins 3 mois et suivis à l'hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V.

3-2- Critères d'exclusion

- Les patients sous gliptines traités en dehors de l'hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V et les patients qui ne sont pas ou ne sont plus sous gliptines.

- Les patients diabétiques de type 1

4- Déroulement Et Collecte Des Données

Pour la réalisation de cette étude, la collecte des données a été faite à travers un interrogatoire et le remplissage d'un questionnaire (annexe 1) aux patients concernés.

5- Fiche D'exploitation

Cette fiche a permis de recueillir les données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et les effets indésirables ainsi que la conduite à tenir du clinicien après analyse de la gravité des effets indésirables.

Elle comporte 4 parties : informations relatives au patient, l'histoire de la maladie, informations relatives aux traitements, informations relatives aux effets indésirables recensés.

Les informations relatives au patient concernaient : son Age, son IMC, son lieu de résidence, son niveau de revenu et sa couverture médicale.

L'histoire de la maladie : Ancienneté du diabète, le mode de révélation, les complications et les facteurs de risques associés.

Le traitement : les antidiabétiques et autres traitements utilisés, leurs posologies et l'ancienneté des prises.

Les effets indésirables dans notre étude étaient tous les effets néfastes que le patient ressentait après la prise des gliptines ou les infections révélées par les examens biologiques. On devait prendre en compte les systèmes ou organes cibles touchés, la manifestation de l'effet indésirable après la prise du médicament, la prise en compte des polyopathologies et le nombre de médicaments pris au même moment. Le niveau de gravité était évalué en fonction de l'impact qu'avait l'effet indésirable sur la vie du patient, comme par exemple la patiente qui avait été hospitalisée au Service d'endocrinologie de l'hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V pour une réaction d'hypersensibilité avec des angioœdèmes au niveau du bras, le cas a été classé comme grade 3 « grave ».

6- Score De Gravité (Classification Selon L’OMS)

L’évaluation de la gravité des effets indésirables reste très subjective, selon l’OMS, les réactions peuvent être classer sous forme de grades suivants :

Tableau 10: Critères de gravité des Effets indésirables(63).

Grade	Gravité	Description	Exemple
Grade 1	Léger	Événement indésirable qui ne nécessite pas de traitement ou de modification de la dose du médicament. Cependant, de telles réactions peuvent être très gênantes pour les personnes qui les subissent. Par conséquent, les personnes peuvent être moins enclines à prendre le médicament prescrit et, dans ce cas, les objectifs du traitement risquent de ne pas être atteints.	Troubles digestifs (comme les nausées, la constipation, la diarrhée), Céphalées Fatigue Douleurs musculaires Malaise général (sensation vague de maladie ou de gêne) Modifications du rythme du sommeil
Grade 2	Modéré	Événement indésirable qui peut nécessiter un traitement symptomatique ou une modification de la dose du médicament. Les réactions ordinairement décrites comme légères sont considérées comme modérées lorsque les personnes qui les rapportent les décrivent comme étant désagréables, angoissantes ou intolérables	Éruptions cutanées (tout spécialement si elles sont diffuses et persistantes) Troubles de la vision (tout spécialement chez les porteurs de lentilles correctrices) Tremblements musculaires Difficultés à uriner (effet courant de nombreux médicaments chez les hommes âgés) Toute modification perceptible de l’humeur ou du fonctionnement mental
Grade 3	Sévère	Événement indésirable qui nécessite un traitement médical important ou une hospitalisation	Une insuffisance hépatique ou une modification du rythme cardiaque, certains types de réactions allergiques
Grade 4	Mortel	Événement indésirable potentiellement qui met en danger la vie du patient. Celles qui provoquent une lésion grave ou permanente rendant l’hospitalisation nécessaire. Ces réactions sont généralement des réactions sévères qui n’ont pas été détectées à temps ou n’ont pas réagi au traitement	Une malformation congénitale

7- Traitement Des Données Et Analyse Statistique

Selon que la répartition de la variable soit gaussienne ou non, les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type ou en médiane et interquartiles. La normalité des variables a été vérifiée par les paramètres de distribution et le test de Kolmogorov Smirnov. Le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives alors que le test de Khi-carré ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives. Le logiciel utilisé a été le SPSS 13.0 pour Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Un seuil de significativité a été fixé à priori à 5% ($p < 0,05$).

8- Considérations Éthiques

Les pratiques éthiques sur lesquelles cette étude s'est basée sont les suivantes :

- La présentation au patient des objectifs de l'étude et de l'intérêt de l'étude ;
- Leur accord pour utiliser les données recueillies de manière anonyme ;
- Leur consentement libre et éclairé de façon orale et le fait que leurs données soient conservées avec sécurité

IV- Résultats

1- Analyse Descriptive

1-1- Caractéristiques Épidémiologiques

Nombre total de patients inclus dans l'étude : 100 personnes

- Répartition selon le genre

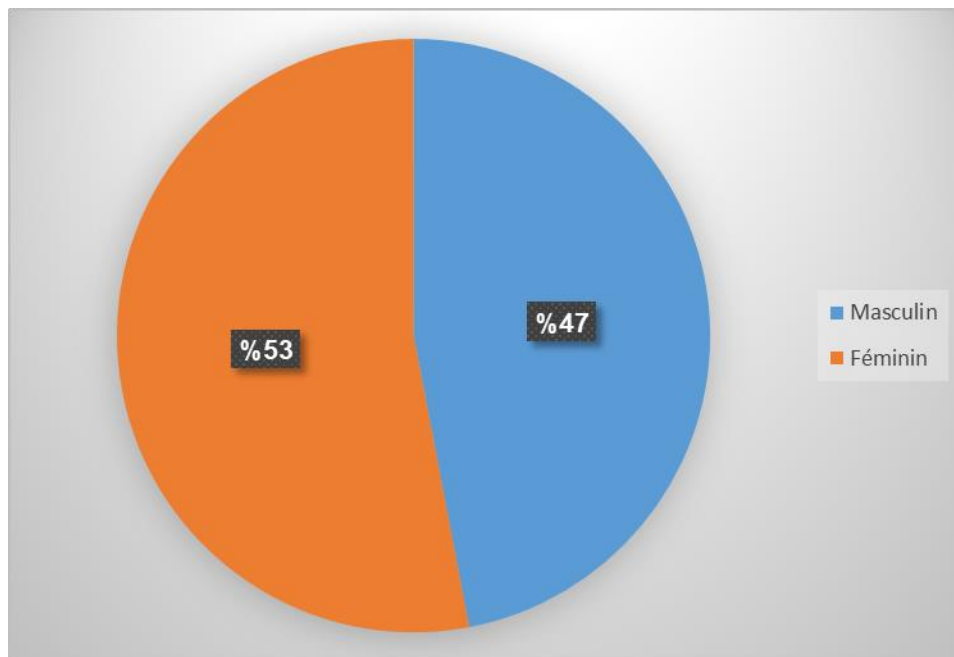


Figure 10: Répartition des patients selon le genre

Parmi les 100 patients enregistrés, 53% étaient des femmes (53), 47% étaient des hommes soit un sexe ratio F/H de 1,13

• Répartition selon l'âge

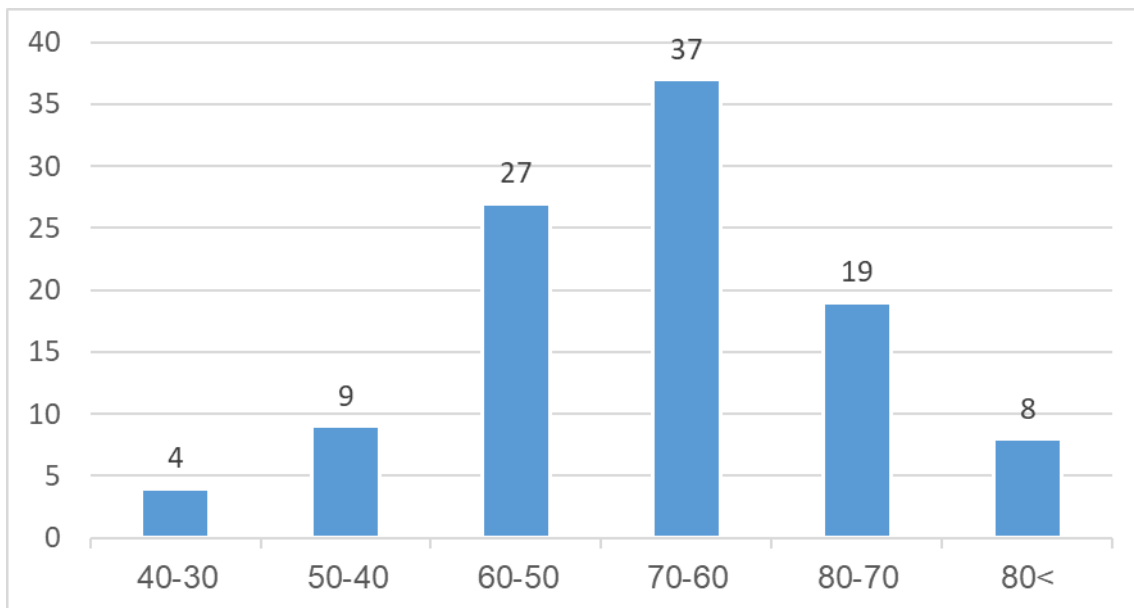


Figure 11: Répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge moyen des patients était 63 ans avec un écart type de 10,93

- Répartition selon l'origine des patients

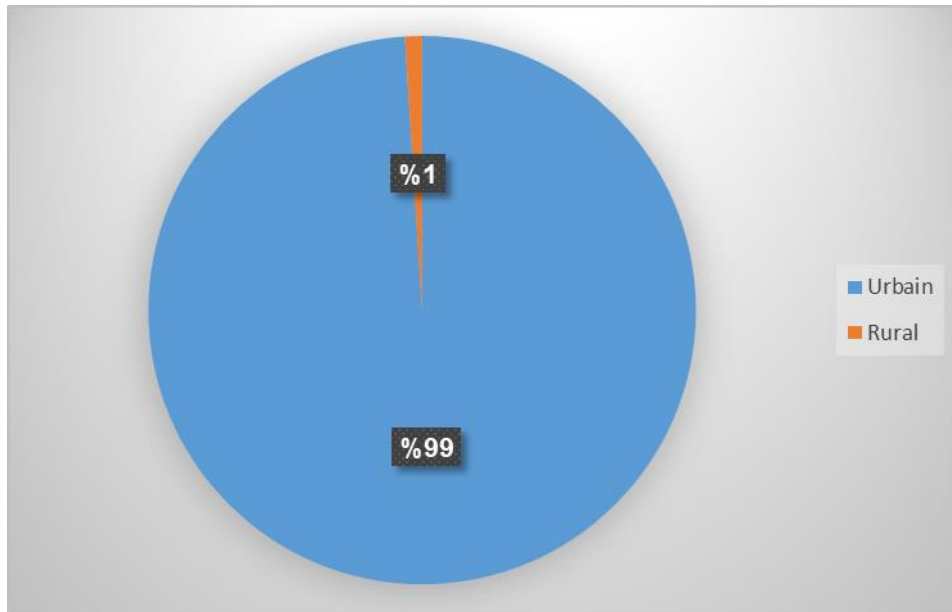


Figure 12: Répartition de l'origine des patients

Presque tous les patients vivaient en milieu urbain (99%), contre 1% en rural.

• Répartition du niveau d'étude des patients

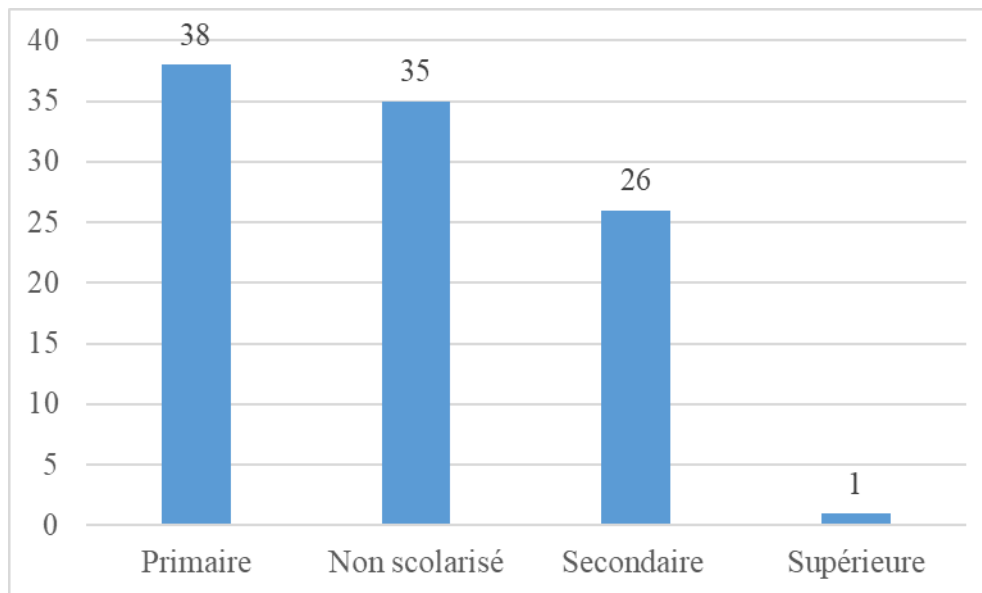


Figure 13: Répartition du niveau d'étude des patients

38% des patients avaient le niveau primaire, 35% des patients sont non scolarisés, 26% des patients ont le niveau secondaire et 1% des patients avaient le niveau supérieur.

- Répartition du niveau de revenu des patients

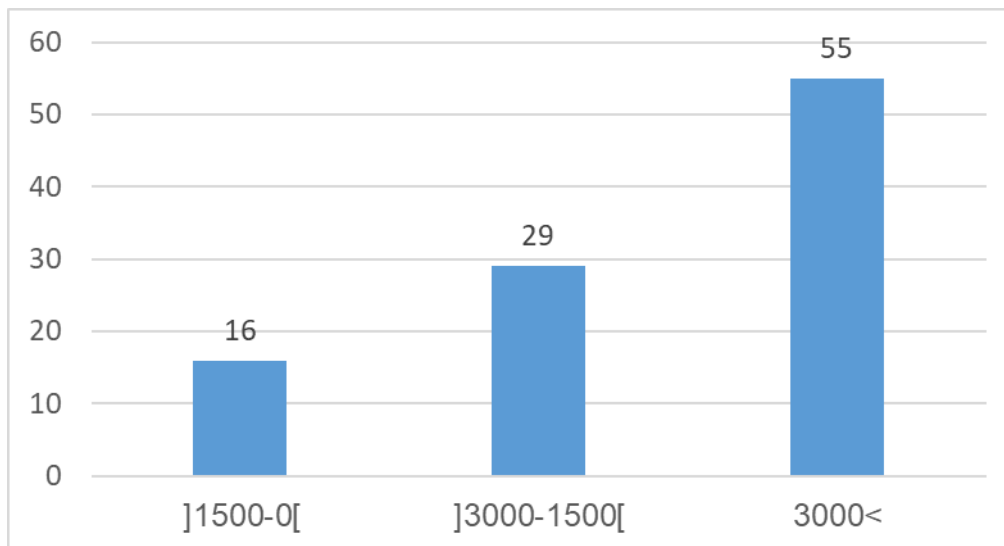


Figure 14: Répartition du niveau de revenu des patients en dirham marocain

Plus de la moitié des patients avaient un revenu supérieur à 3000 dirhams (55%), 29% des patients avaient un revenu compris entre 1500-3000 dirham et 16% des patients avaient moins de 1500 dirhams comme revenu.

- Répartition de la couverture sociale des patients

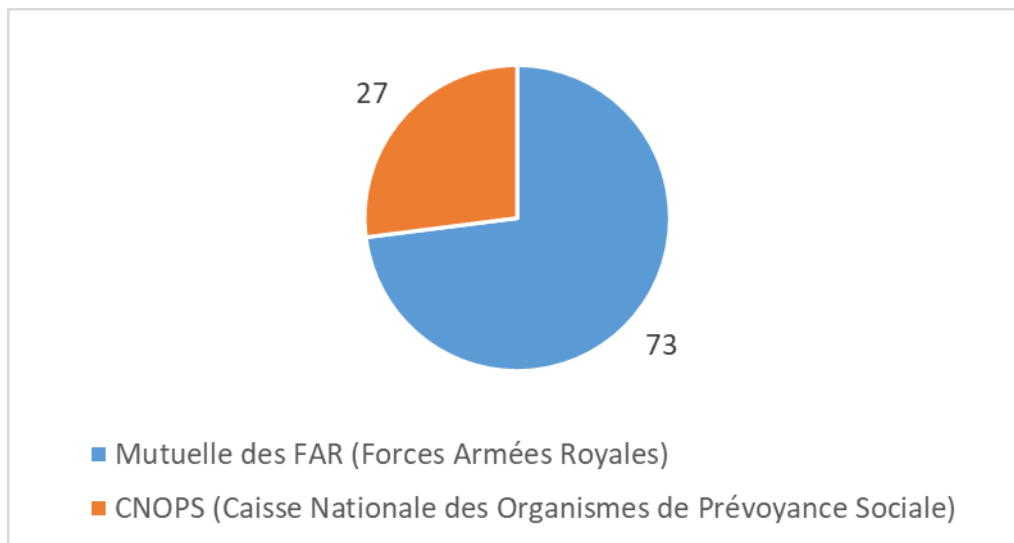


Figure 15: Répartition de la couverture sociale des patients

La plupart de nos patients étaient assurés par la mutuelle des FAR (73%) contre 27% des patients assurés par le CNOPS.

- Répartition en fonction de l'IMC (Indice de masse corporelle)

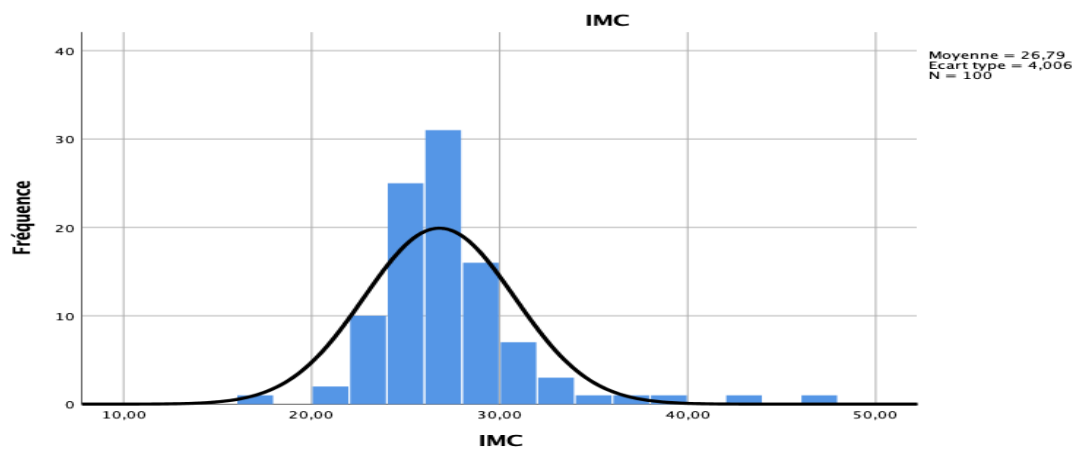


Figure 16: Répartition de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients

L'indice de masse corporelle moyen est de 26,79 avec un écart type de 4

1-2- Histoire Du Diabète

- Répartition du mode de révélation du diabète chez les patients

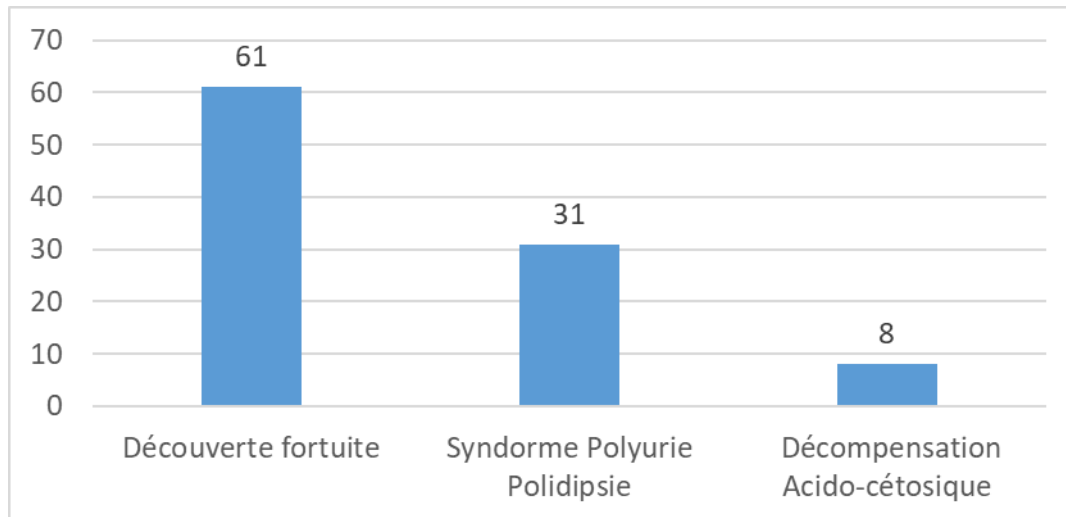


Figure 17: Répartition du mode de révélation du diabète chez les patients

Bon nombre de nos patients ont dépistés leur diabète de manière fortuite (61%), 31% des patients par un syndrome Polyurie Polydipsie confirmé par le dépistage et 8% par une décompensation acido-cétosique.

- Répartition de l'ancienneté du diabète des patients

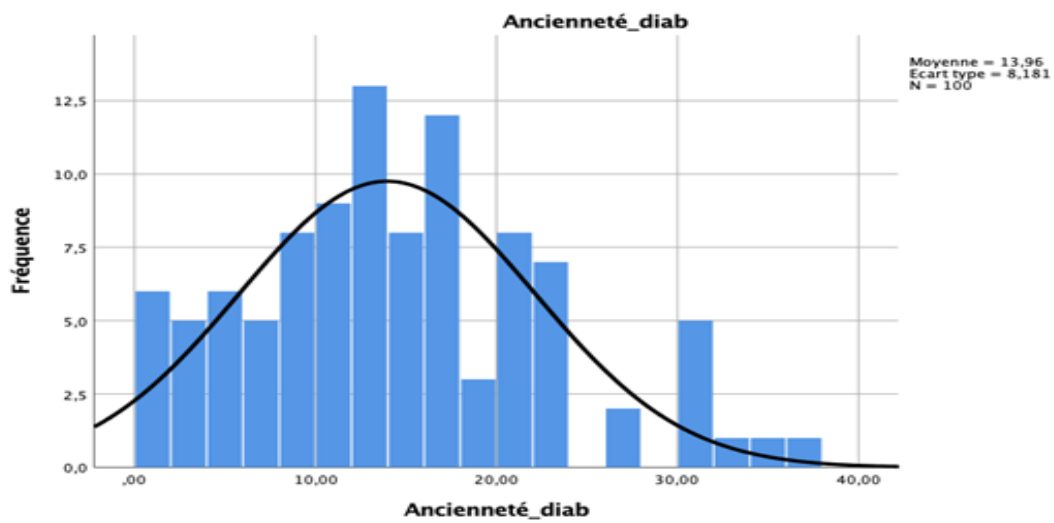


Figure 18: Répartition de l'ancienneté du diabète des patients

La médiane est de l'ancienneté du diabète des patients est de 13 ans avec des quartiles Q1 : 8 et Q3 :19,5

- Répartition de la glycémie des patients

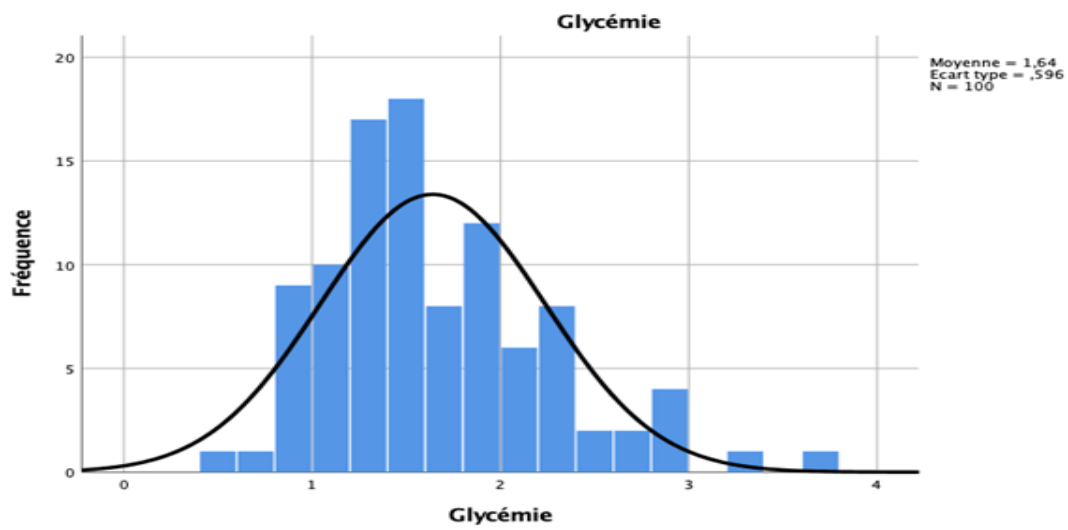


Figure 19: Répartition de la glycémie à jeun des patients

La moyenne de la glycémie des patients est de 1,64 avec un écart type de 0,596.

- Répartition de l'hémoglobine glyquée des patients

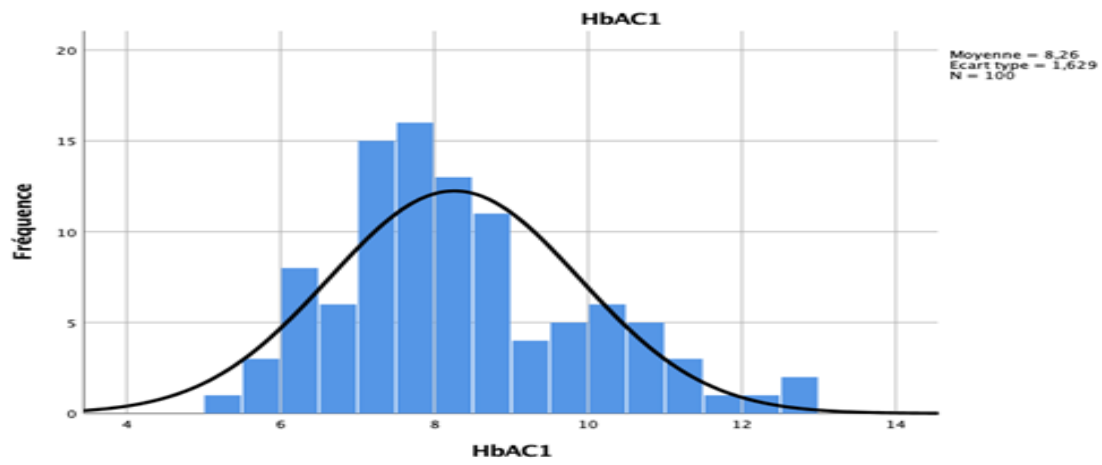


Figure 20: Répartition de l'hémoglobine glyquée des patients

L'hémoglobine glyquée moyenne des patients est de 8,26 avec un écart type de 1,629.

• Répartition des facteurs de risque associés

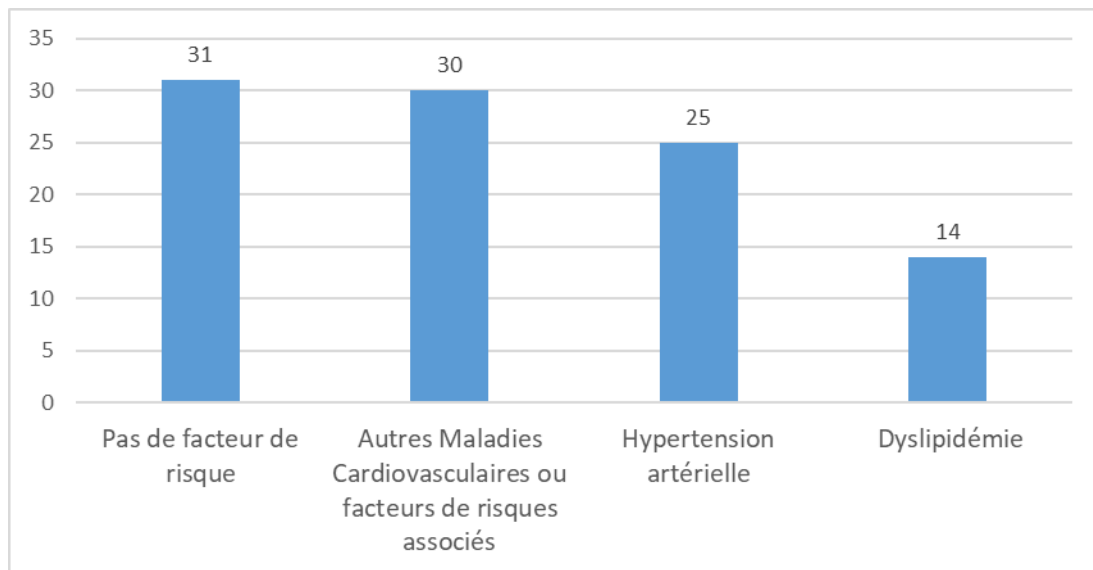


Figure 21: Répartition des Facteurs de risques associés des patients

Plus de 50% des patients présente des facteurs de risques associés à leur diabète. Ces facteurs de risques associés étaient généralement l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, d'autres pathologies comme l'arthrose, les thyroïdites, ou encore une association des facteurs de risques.

- Répartition des complications aiguës et dégénératives des patients

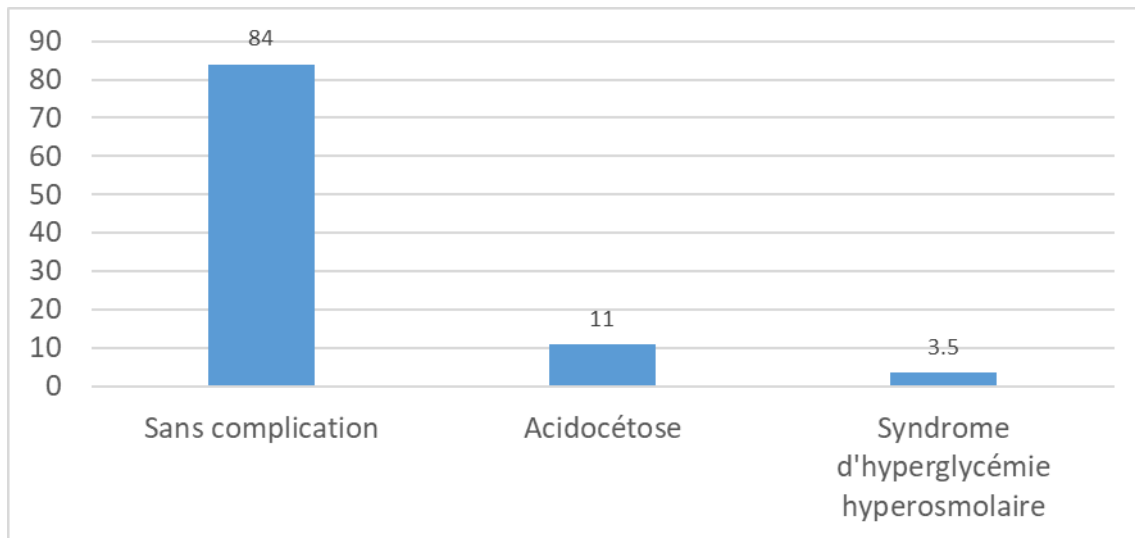


Figure 22: Répartition des complications aiguës des patients

La majorité des patients n'ont pas eu de complications aiguës (84%), les patients ayant eu une acidocétose (11%) et ceux ayant déjà vécu un syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (5%).

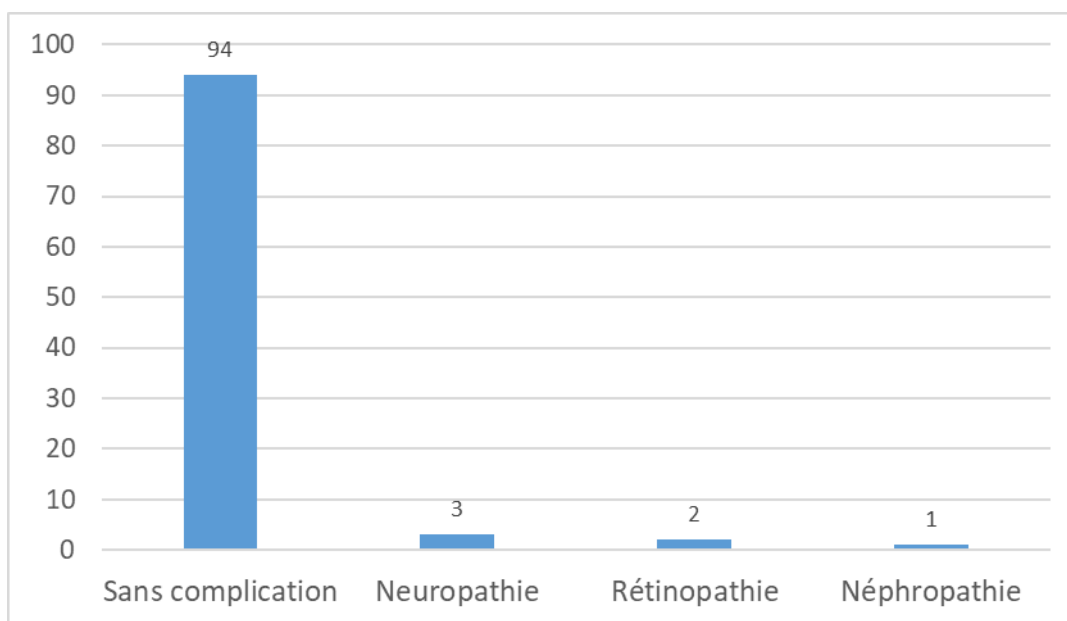


Figure 23: Répartition des complications dégénératives des patients

Plus de 90% des patients n'ont pas de complication dégénérative, juste 2% ont une rétinopathie, 1% une néphropathie et 3% une neuropathie.

1-3- Traitement

Les patients étaient sous des gliptines soit seules, soit associées à la metformine. Les médicaments prescrits sont : Januvia®(Sitagliptine), Galvus® (Vildagliptine), Janumet® (Sitagliptine + metformine), Galvusmet® (Vildagliptine + metformine), Trajenta® (Linagliptine) et Jentaduet® (Linagliptine + metformine)

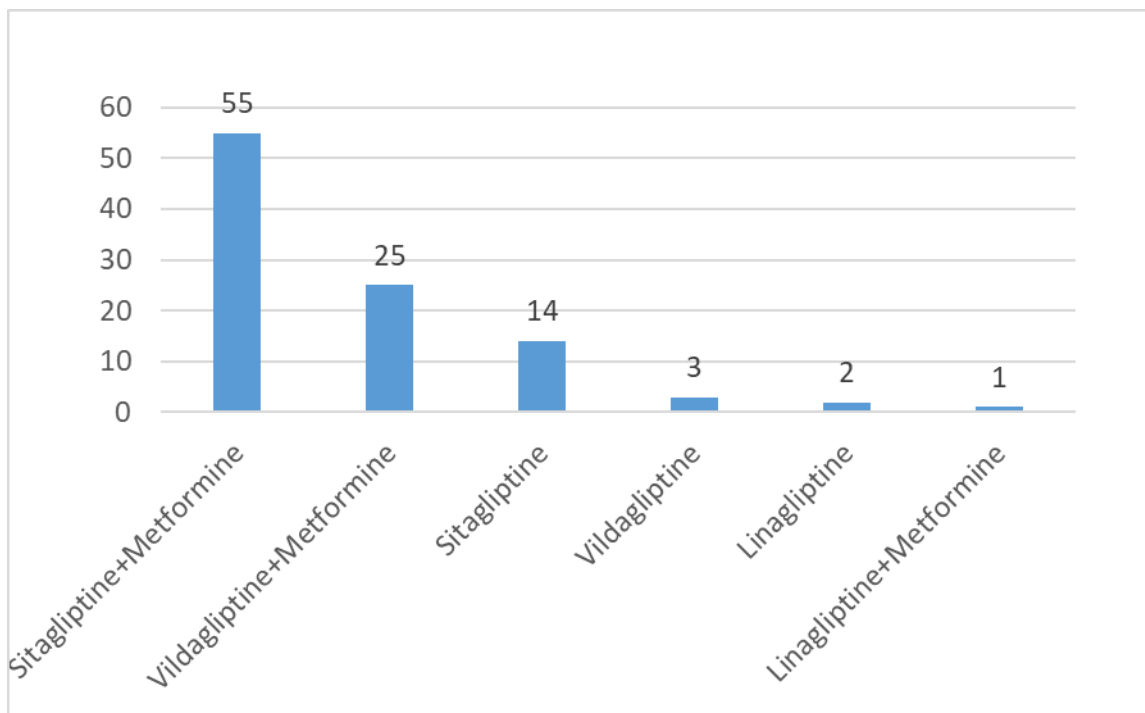


Figure 24: Répartition des gliptines utilisés par les patients

Notons que nos patients en plus des gliptines soit seul ou associé avaient tous la metformine dans leur traitement sauf les 2 patients qui étaient sous linagliptine pour qui la metformine était contre-indiqué.

Les traitements étaient généralement en bithérapie, trithérapie ou quadrithérapie avec les autres familles d'antidiabétiques oraux ou l'insuline.

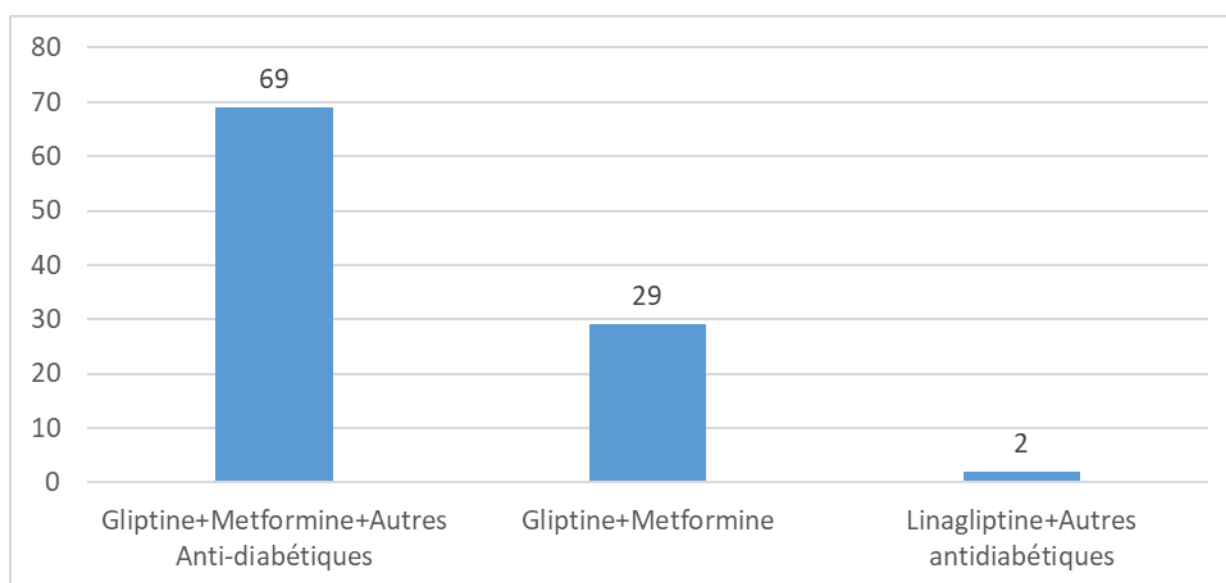


Figure 25: Répartition des associations des gliptines chez les patients

69% des patients étaient en trithérapie au moins dans le cadre de leur traitement, 29% des patients en bithérapie avec une gliptine en association à la metformine et 2% sous linagliptine associé à d'autres anti-diabétiques non contre-indiqués pour insuffisance rénale.

1-4- Effets Indésirables Recensés, Leur Gravité Et Les Interventions Émises

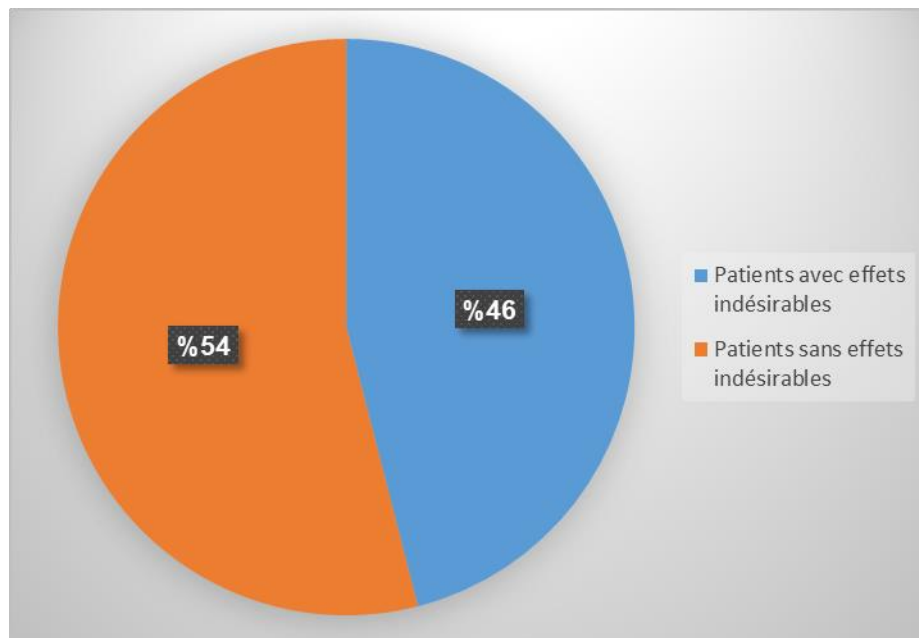


Figure 26: Répartition des patients avec ou sans effets indésirables

On remarque que près de la moitié des patients (46%) déclare avoir ressenti des effets indésirables qui peuvent être causés ou pas par les gliptines ou autres antidiabétiques qu'ils utilisent.

Effets indésirables recensés

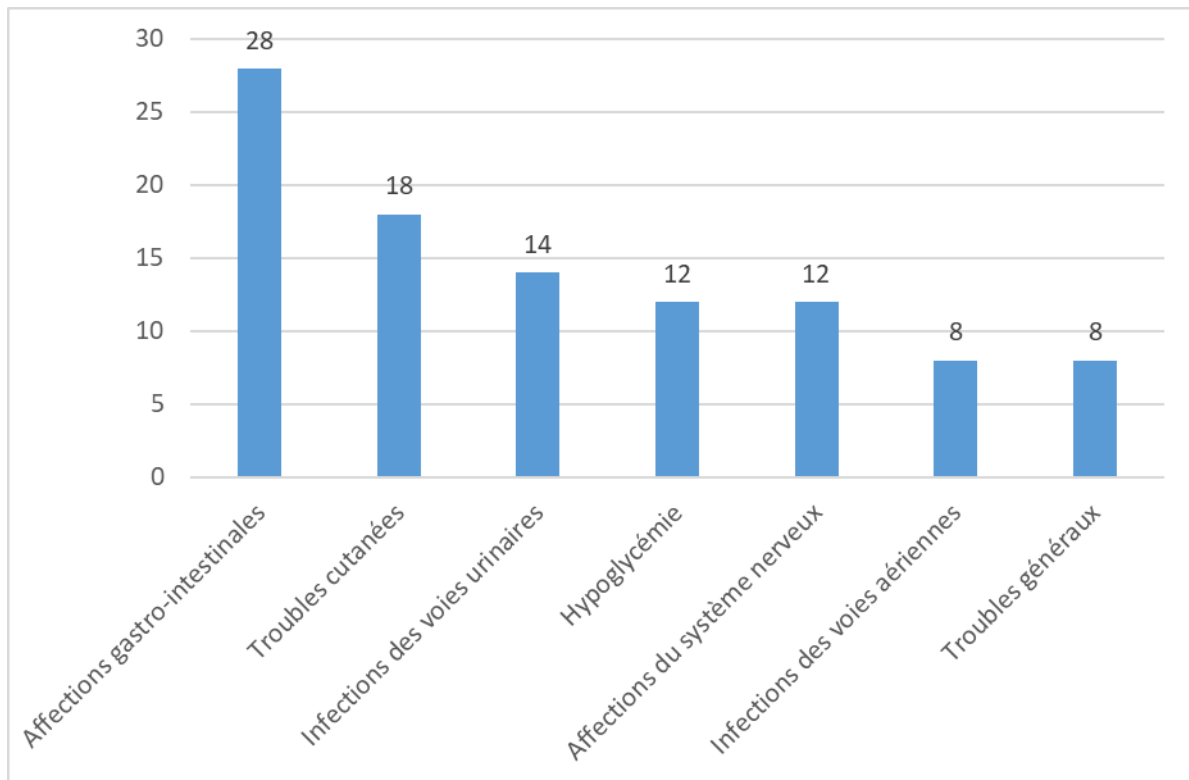


Figure 27: Répartition des effets indésirables en pourcentage

78 effets indésirables ont été recensés chez les 100 patients dont 28% concernent les affections gastro-intestinales, 18% les troubles cutanés, 14% les infections des voies urinaires, 12% les hypoglycémies et les affections du système nerveux et 8% les infections des voies aériennes et les troubles généraux.

Nous allons procéder à la présentation du détail des différents effets indésirables précités.

- Infections des Voies aériennes

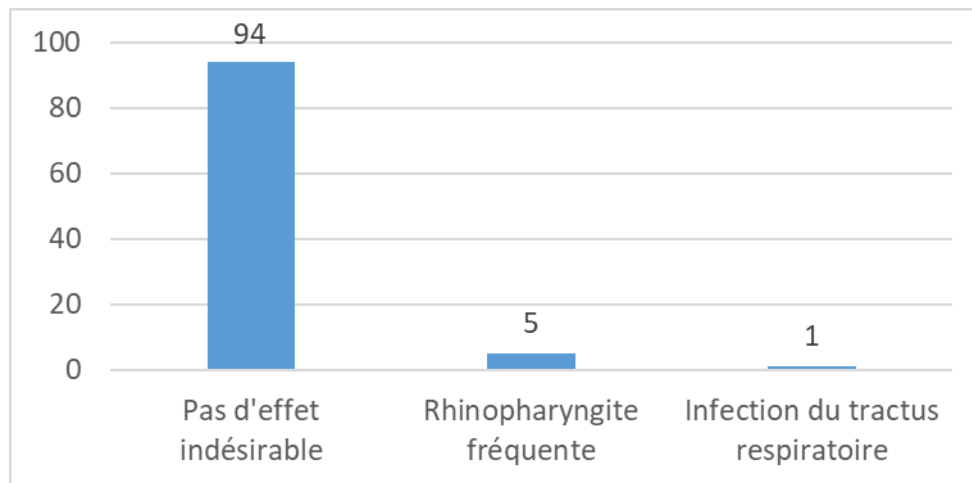


Figure 28: Répartition des infections des voies aériennes recensés chez les patients

94% des patients n’avaient pas d’infections des voies aériennes, 5% avaient remarqué des rhinopharyngites fréquentes et 1% avait une infection du tractus respiratoire.

- Infections des voies urinaires

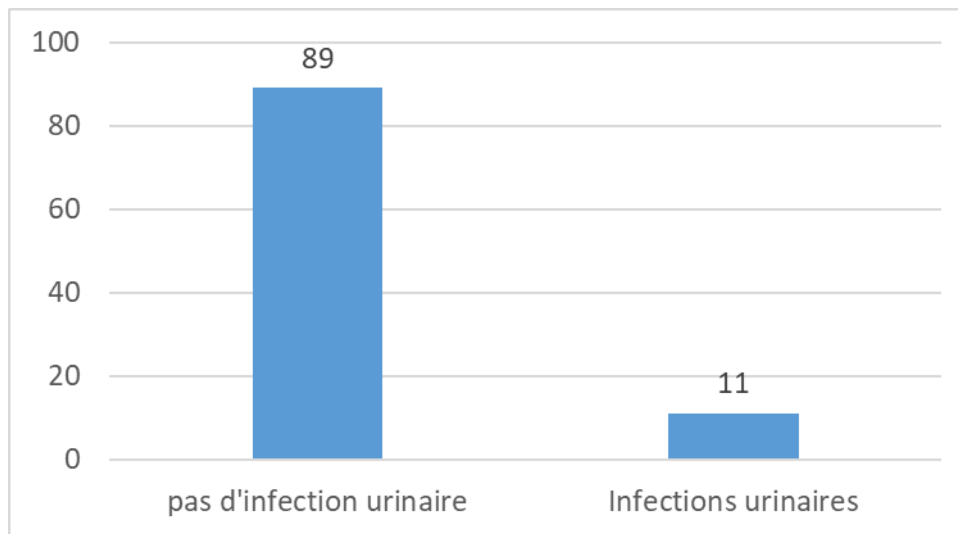


Figure 29: Répartition des infections urinaires recensés chez les patients

89% des patients n'ont pas présenté d'infections urinaires contre 11% des patients qui présentaient des infections urinaires fréquentes.

- Hypoglycémie

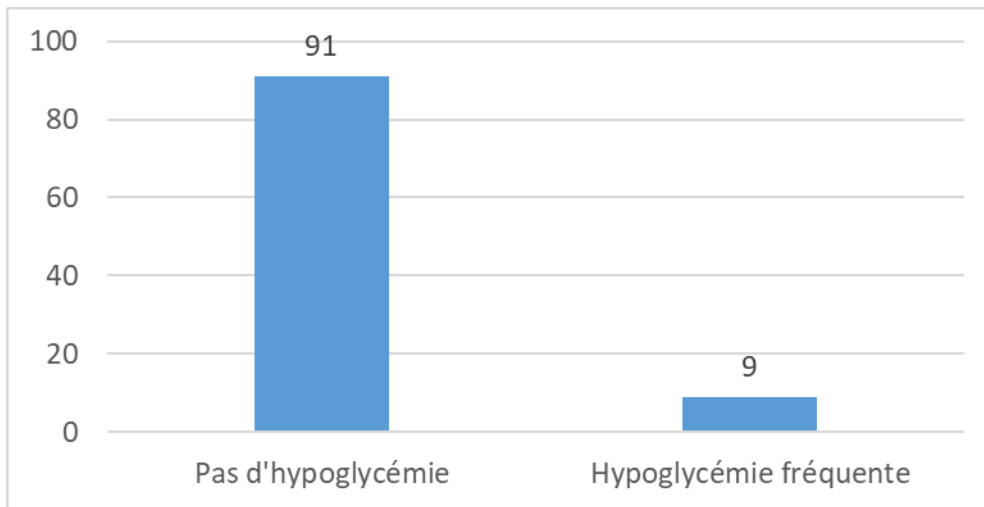


Figure 30: Répartition de l’hypoglycémie chez les patients

91% des patients ne ressentait pas d’hypoglycémie depuis le début de traitement par gliptine alors que 9% des patients ont vécu des épisodes hypoglycémiques fréquents.

- Affections gastro-intestinales

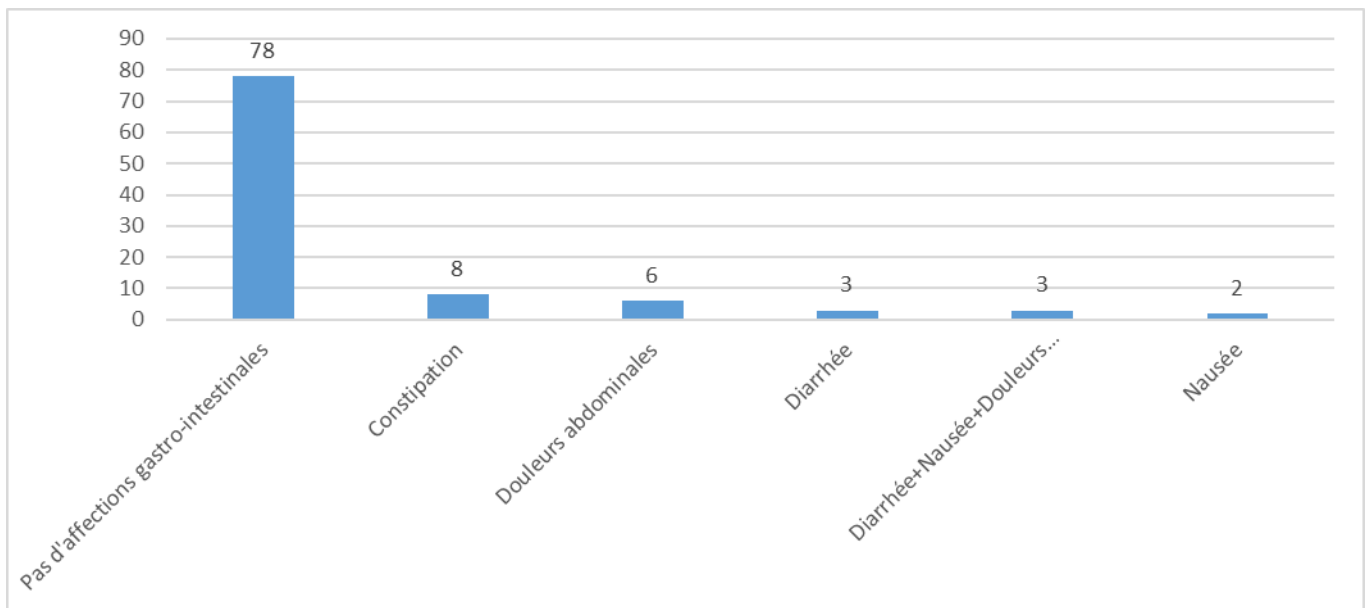


Figure 31: Répartition des affections gastro-intestinales recensés chez les patients

78% des patients ne présentent pas d'affections gastro-intestinales, 8% ont été constipés après la prise de gliptine, 3% des patients avaient des diarrhées, 2% des patients avaient des nausées, 6% des patients avaient ressentis des douleurs abdominales et 3% avaient comme effet indésirable une association de diarrhée, nausée et des douleurs abdominales.

- Troubles cutanés



Figure 32: Image prise pendant la consultation des macules érythémateux chez une patiente.

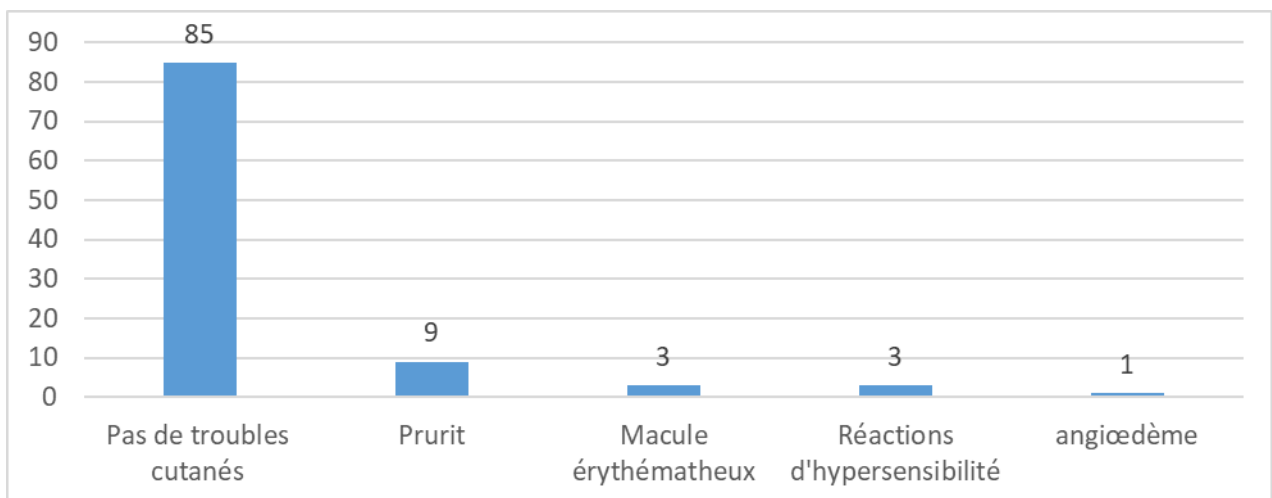


Figure 33: Répartition des troubles cutanés recensés chez les patients

85% des patients ne présentent pas de troubles cutanés, 9% des patients avaient des prurits, 3% des patients avaient constaté des macules érythémateux, 1% des patients avait un angioedème et 3% des réactions d'hypersensibilité.

- Affections du système nerveux

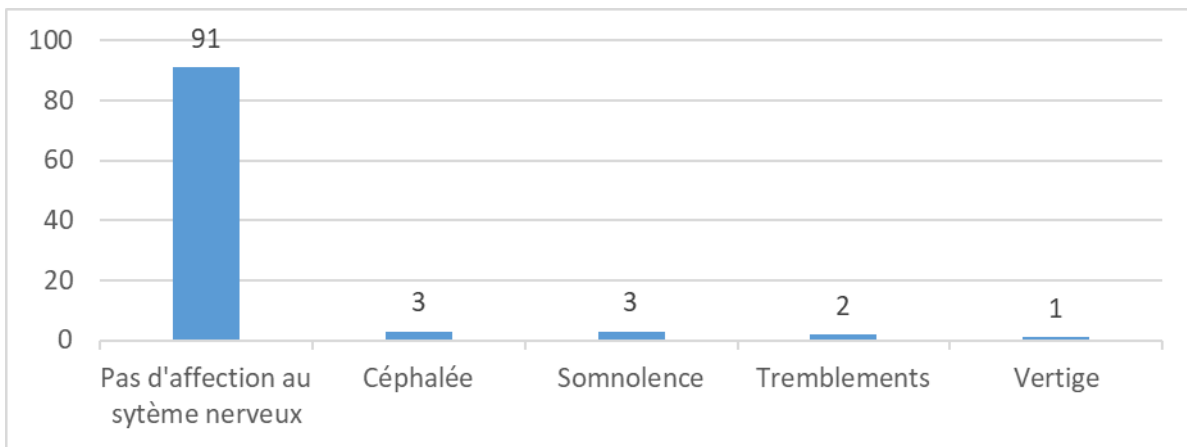


Figure 34: Répartition des affections du système nerveux recensés chez les patients

91% des patients ne ressentait pas d'affection du système nerveux, 3% des patients avaient des céphalées, 3% des patients avaient des épisodes de somnolences après la prise de gliptine, 1% des patients avaient des vertiges et 2% des patients avaient des tremblements après la prise de gliptines.

- Troubles généraux

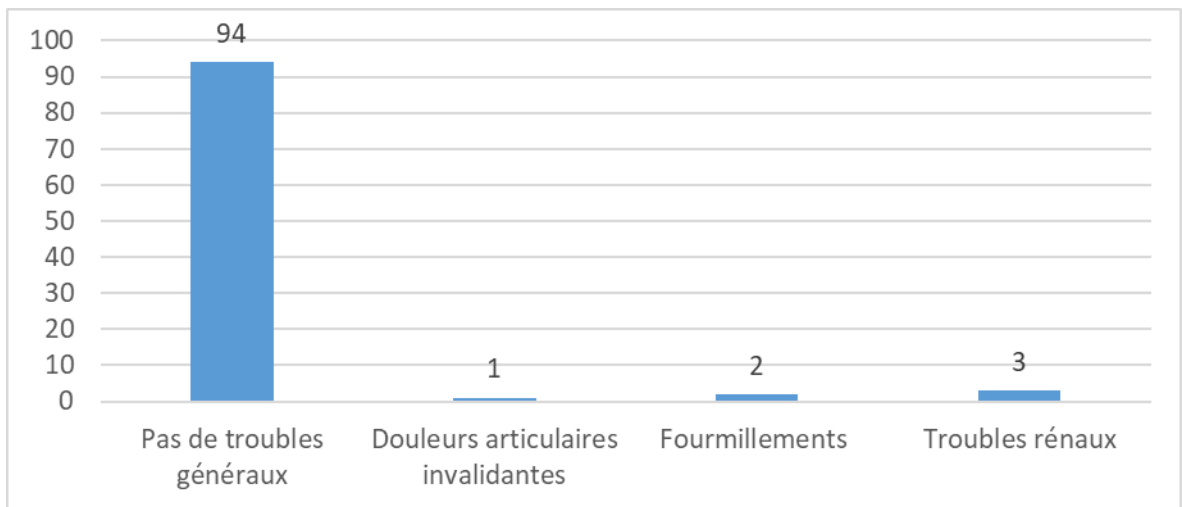


Figure 35: Répartition des troubles généraux recensés chez les patients

94% des patients n'ont pas présenté de troubles généraux, 1% des patients présentait des douleurs articulaires invalidantes, 2% des patients avaient des fourmillements, 3% des patients avaient des troubles rénaux.

- Gravité des effets indésirables

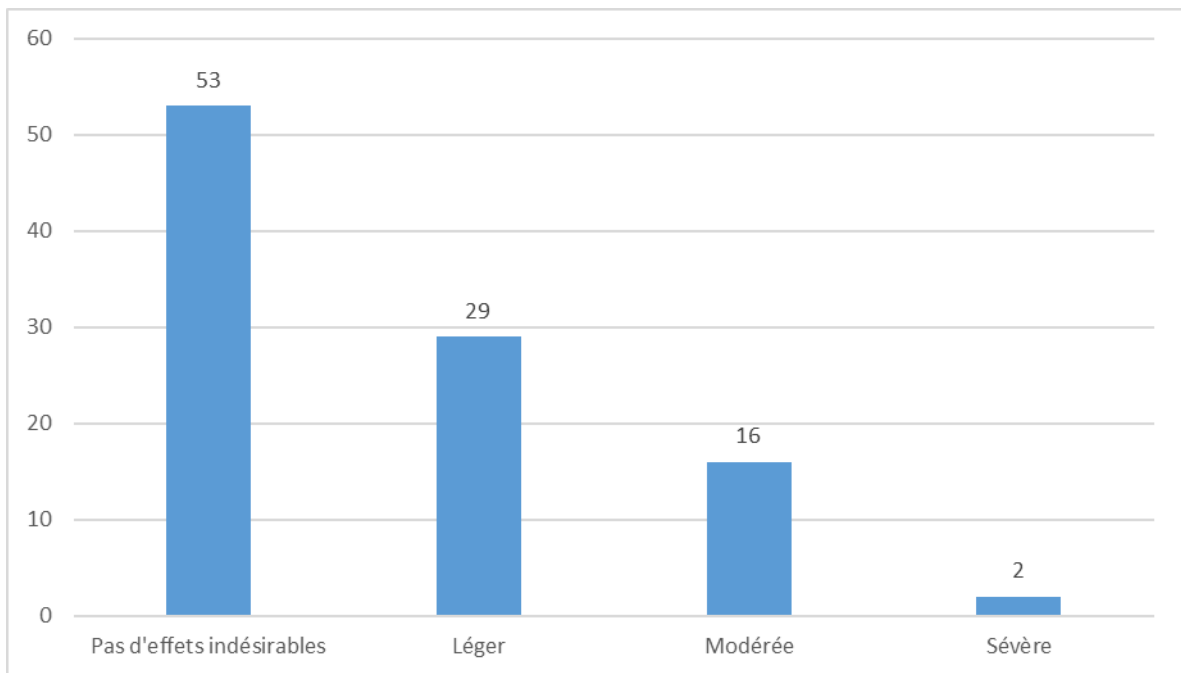


Figure 36: Répartition du niveau de gravité des effets indésirables chez les patients

53% des patients n’avaient pas d’effets indésirables, 29% des effets indésirables recensés chez les patients étaient légers, 16% des effets indésirables recensés chez les patients étaient modérés et 2% des effets indésirables recensés étaient sévères.

- Interventions pharmaceutiques

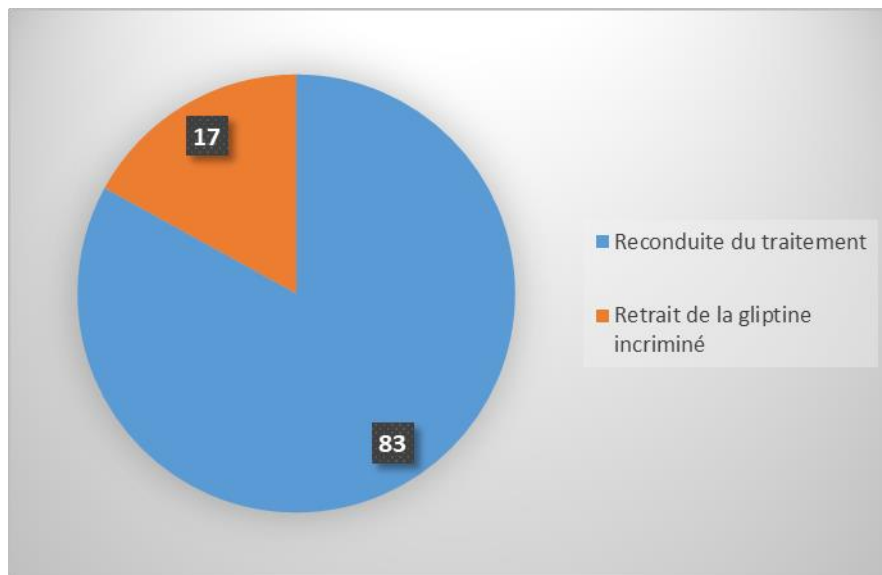


Figure 37: Répartition des interventions pharmaceutiques émises

Parmi les effets indésirables, certains n'ont pas nécessité de changement de traitement, donc les traitements ont été reconduits à hauteur de 83% et ceux ayant nécessité un retrait de la gliptine étaient de 17%.

2- Analyse Croisee

2-1- Variables Qualitatives

Tableau 11: Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et les paramètres qualitatifs suivant : Le sexe, le revenu, la couverture sociale et les associations des gliptines (Test du khi-carré) / Etude du lien entre la gravité des effets indésirables et les associations des gliptines (Test du khi-carré).

Variables	Paramètres de comparaisons		Valeur du P
SURVENUE DES EFFETS INDESIRABLES	Sexe	H (47%) F (53%)	0,515
	Revenu	<1500 (16%) 1500-3000 (29%) >3000 (55%)	0,951
	Couverture sociale	FAR (77%) Cnops (23%)	0,793
	Association des gliptines	Gliptine+metformine (29%) Gliptine+metformine+Autres Anti-diabétiques (69%) Linagliptine (2%)	1,768
GRAVITE DES EFFETS INDESIRABLES	Association des gliptines	Gliptine+metformine (29%) Gliptine+metformine+Autres Anti-diabétiques (69%) Linagliptine (2%)	0,593

❖ Il n'existe pas une différence statistiquement significative de la survenue ou non des effets indésirables en fonction du sexe des patients car $P > 0,05$.

❖ Il n'existe pas une différence statistiquement significative de la survenue ou non des effets indésirables en fonction du revenu des patients car $P > 0,05$.

❖ Il n'existe pas une différence statistiquement significative de la survenue ou non des effets indésirables en fonction de la couverture sociale des patients car $P > 0,05$.

❖ Il n'existe pas une différence statistiquement significative de la survenue ou non des effets indésirables en fonction des associations des gliptines ou non aux autres familles d'anti-diabétiques car $P > 0,05$. Ce résultat montre que le fait qu'un patient prenne une gliptine associé juste à la metformine ou à plusieurs autres anti-diabétiques n'a pas d'influence sur l'apparition d'effets indésirables.

❖ Il n'existe pas une différence statistiquement significative de la gravité des effets indésirables en fonction des associations des gliptines ou non aux autres familles d'anti-diabétiques car $P > 0,05$. Ce résultat montre que le fait qu'un patient prenne juste la gliptine associé à la metformine ou à plusieurs autres anti-diabétiques n'a pas d'influence sur le niveau de gravité des effets indésirables recensés.

2-2- Variables Quantitatives

Tableau 12: Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et les paramètres suivants : l'âge, l'IMC, la glycémie et l'HbA1c (Test t de Student)/ Etude du lien entre la survenue des effets indésirables et l'ancienneté du diabète (Test non paramétrique de MANN-WHITNEY)

VARIABLE	Paramètres de comparaison	Valeur du P	
SURVENUE DES EFFETS INDESIRABLES	Test t de STUDENT		
	Age	63 ± 11	0,015
	IMC	26,79 ± 4	0,907
	Glycémie	1,64 ± 0,596	0,724
	HbA1c	8,26 ± 1,629	0,208
	Test non paramétrique de MANN-WHITNEY		
	Ancienneté du diabète	13 (Q1:8 et Q3: 19,5)	0,049

○ Effets indésirables et âge : $P= 0,015$ donc les résultats sont significatifs, alors les patients déclarant un effet indésirable sont plus âgés que ceux qui n'en déclarent pas $64,4 \pm 9,7$ et $59,1 \pm 11,45$ ans respectivement.

○ Effets indésirables et IMC : $P>0,05$ donc les résultats sont non significatifs, ce qui montre que l'IMC des patients n'est pas lié à la survenue d'effets indésirables.

○ Effets indésirables et glycémie : $P>0,05$ donc les résultats sont non significatifs, ce qui montre que le niveau glycémique du patient n'est pas lié à la survenue d'effets indésirables.

○ Effets indésirables et HBA1c : $P>0,05$ donc les résultats sont non significatifs, ce qui montre que la survenue d'effets indésirables n'est pas liée à l'HBA1c des patients.

Effets indésirables et ancienneté du diabète : $P=0,049$ donc les résultats sont significatifs, ce qui montre que plus l'ancienneté du diabète augmente, plus les patients déclarent ressentir des effets indésirables.

V- Discussion

Notre étude transversale, descriptive et analytique, avec un recueil prospectif des données, a été menée sur l'analyse des données de 100 patients traités par des gliptines à l'unité du Service d'Endocrinologie au Centre de diagnostic de l'Hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V.

Une évaluation de 63 revus systématiques portant sur les inhibiteurs de la DPP-IV pour le traitement du DT2 a montré que tous les inhibiteurs de la DPP-IV réduisaient de manière significative les taux d'HbA1c, ils ont aussi une capacité de réduction similaire à celle de la metformine, mais sont moins efficaces comparés aux analogues du GLP-1 et aux sulfonyles(64). De même, une méta-analyse en réseau bayésien de 58 essais contrôlés randomisés (n = 31 356 participants atteints de DT2), a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements par des inhibiteurs de la DPP-IV par rapport au placebo et entre eux. Cette méta-analyse a montré une diminution de l'HbA1c pour tous les inhibiteurs de la DPP-IV sauf l'alogliptine (64). En effet, une diminution moyenne dans les essais des taux d'HbA1c par rapport à la valeur de référence [8,03 % (64 mmol/mol)] de -0,74 % sur une durée de traitement allant de 12 à 104 semaines. Les résultats de ces essais sont comparables à ceux de notre étude où l'HbA1c moyen des patients était de 8,2% avec un âge moyen de 63 ans. Nos résultats restent dans les normes selon les valeurs de l'HbA1c en fonction de l'âge de la HAS pour les patients diabétiques (annexe 2) (50,52,65).

Nous avons constaté que seulement 9% des patients ont vécu des épisodes hypoglycémiques, cela s'explique par le fait que les risques hypoglycémiques avec les gliptines seules ou en association à la metformine soient faibles(66). Nous avons des résultats similaires lors cette étude (52). Aussi, 22% des effets indésirables étaient des troubles gastro-intestinaux. Au regard des résultats

obtenus dans la présente étude, la zone gastro-intestinale serait la zone la plus touchée. Il convient toutefois de noter que ces troubles gastro-intestinaux ne sauraient être imputables seulement qu'aux gliptines. Ils résulteraient plutôt de la conjugaison des actions des gliptines, de la metformine et de diverses autres molécules employées par les patients souffrant de DT2. En effet, l'association à la metformine est soupçonnée d'augmenter ce risque par la potentialisation de l'effet indésirable. Plusieurs études antérieures montrent que les gliptines (Vildagliptine et Sitagliptine) n'augmentent pas vraiment l'incidence d'effets gastro-intestinaux(52). Aussi, les autres familles d'antidiabétiques utilisés par les patients peuvent être responsables de ces troubles gastro-intestinaux comme mentionné dans la littérature(67).

En outre, 16% des patients investigués dans notre étude avaient des troubles cutanés, cette situation à savoir les troubles cutanés est apparue dans des études(52,68). Ce qui confirme que la prise des gliptines peut entraîner chez les patients des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'angioedème. Ces réactions d'hypersensibilité ont été signalées après la mise sur le marché dans les informations de prescription de la plupart des inhibiteurs de la DPP-IV, même si ces troubles cutanés restent non significatifs.

Les infections qui étaient de 6% pour les voies aériennes supérieures et de 11% pour les voies urinaires suggèrent, quant à elles, que le patient a un risque d'infections du fait de l'action sur le système immunitaire de l'inhibition de la DPP-IV comme c'est le cas dans les méta-analyses sur la vildagliptine et la sitagliptine(52,68,69). En effet, l'inhibition de la DPP-IV peut affecter l'activation des cellules T, car la DPP-IV est impliquée dans la régulation de la signalisation des lymphocytes. L'enzyme DPP-IV par le rôle de la CD26 va co-stimuler les cellules T, ainsi la réponse immunitaire du patient peut être affectée et être à l'origine des infections (56,57).

Dans notre étude, les patients plus âgés avaient tendance à déclarer plus d'effets indésirables, cela s'explique d'abord sur le plan pharmacodynamique et pharmacocinétique par une modification d'absorption, de distribution et d'élimination chez ces sujets(70). En effet, dans un tableau de baisse fonctionnelle des organes impliqués dans l'élimination comme les reins et le foie, les propriétés des voies d'absorptions et digestives sont souvent aussi altérés. Il s'en suit, sur le plan pharmacodynamique, une dysfonction des différents mécanismes intervenant dans la contre-régulation des médicaments utilisés. De plus, ces personnes ont tendance à avoir des comorbidités, ce qui augmente le risque de développer des effets indésirables(71). Mais avec d'autres études, comme dans cette revue systématique et cette méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (72), les patients âgés de plus de 70 ans ne ressentaient pas vraiment d'effets indésirables lors de leur traitement. De ce fait, les gliptines restent une famille plutôt sûre pour les personnes âgées diabétiques.

Nous avons eu comme résultat que l'ancienneté du diabète influence la survenue d'effets indésirables. Ces résultats corroborent ceux d'une étude réalisée en Chine, elle révèle que plus les années passaient, davantage les patients diabétiques présentent une altération du fonctionnement du cœur donnant lieu à des troubles cardiovasculaires associés à diverses perturbations métaboliques. Cela pourrait, par voie de conséquence, engendrer des effets indésirables du fait des modifications de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments (73).

Au niveau des comorbidités, près de 70% des patients avaient des facteurs de risques associés qui étaient le plus souvent une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou des maladies cardiovasculaires. Dans ce genre de cas, selon la revue *Current Medical Research and Opinion*, la présence de comorbidités pose

des défis en terme de gestion globale de la maladie, y compris le choix d'un traitement approprié pour le patient suivant son profil clinique et ses comorbidités (fonction rénale, fonction hépatique, maladies cardiovasculaires, obésité) qui jouent un rôle dans le choix du traitement(74). Le choix de traitement par gliptine de tous nos patients recensés étaient justifiés par le protocole thérapeutique de la HAS (figure 3) et par une approche phénotypique pouvant orienter le prescripteur vers l'utilisation d'une gliptine (Patient pas trop obèse, peu hyperglycémique, profil fragilisé, insuffisant rénal et sans risque de pancréatite) (75).

Les patients qui avaient des effets indésirables modérés et graves ont stoppé le traitement par gliptines, puis ont été recontactés des jours plus tard pour confirmer que les effets indésirables s'étaient atténués ou avaient disparus. Cela permettait ainsi la mise en cause de la gliptine utilisée dans la survenue des effets indésirables.

Le niveau de revenu et la couverture sociale des patients ont été demandés dans notre étude, au vu des prix des gliptines sur en officine qui sont très élevés (45) pour les patients, qui sont généralement retraités et ces prix peuvent poser un problème sur l'observance du traitement, compte tenu de la polymédication des patients. Dans ce sens, une étude de pharmaco-économie menée au Brésil sur les gliptines et leurs associations à la metformine a permis un classement en fonction des paramètres suivants : efficacité, sécurité et rentabilité. Il en ressort de cette étude que seule la sitagliptine associée à la metformine reste le médicament le plus rentable et sûr avec une baisse de l'HbA1c de 1,16%, elle est suivie par la linagliptine associé à la metformine avec une baisse de l'HbA1c de 1,15%. Les résultats de cette étude sont en accord avec notre étude, où la sitagliptine associé à la metformine étaient l'association la plus fréquente chez

nos patients (69%)(76). Ainsi, cette étude encourage les prescripteurs à opter pour la sitagliptine associée à la metformine comme premier choix de gliptine(75).

Les patients recensés avec des effets indésirables, qui avaient pour la plupart des effets indésirables légers (29%), n'ont pas stoppé leur traitement car ils avaient une tolérance vis-à-vis des médicaments. Par contre, les patients avec un effet indésirable modéré (16%) ou grave (2%) ont stoppé la gliptine. En effet, l'arrêt des gliptines s'est fait soit par eux même en raison de l'inquiétude face à ces effets indésirables ou lors de la consultation lorsqu'ils nous ont fait part des problèmes liés à l'emploi des gliptines. Les patients avaient également émis leur volonté de changer de molécules thérapeutiques. Des études transversales menés en Chine, sur la gestion des effets indésirables, confirment cette posture des patients vis-à-vis de ce problème (77). Néanmoins, les patients ont été sensibilisés sur le fait que tout effet indésirable altérant leur qualité de vie doit être signaler à un professionnel de santé. Nous notons aussi que notre étude avait comme limites :

- La non utilisation des fiches de pharmacovigilance pour l'identification des effets indésirables ;
- La non notification des effets indésirables au Centre ANTI-POISON et de Pharmacovigilance (CAPM) ;
- La polymédication des patients car les patients étaient sous plusieurs traitements en mêmes temps ;
- L'observance parfois douteuse de certains patients.

VI- Pharmacovigilance

Selon l’OMS, La pharmacovigilance est définie comme étant «la science et les activités liées à la détection, l’évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments ». Au Maroc, le CAPM (Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance) fait office de centre de gestion des notifications et des risques liés aux effets indésirables. Les effets indésirables recensés lors de notre étude n’ont pas fait l’objet de notification, mais les cas qui étaient modérés et graves ont été pris en charge directement à l’hôpital par le service d’endocrinologie en coopération avec les autres services en fonction de la localisation de l’effet indésirable. Il est important de signaler tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation de gliptines à un professionnel de la santé ou à un centre de pharmacovigilance local. Les données recueillies par le CAPM contribuent à la surveillance continue de la sécurité des médicaments, à l'identification de nouveaux risques potentiels et à la mise en place de mesures de sécurité appropriées pour garantir une utilisation sûre des médicaments (78).

VII- Recommandations

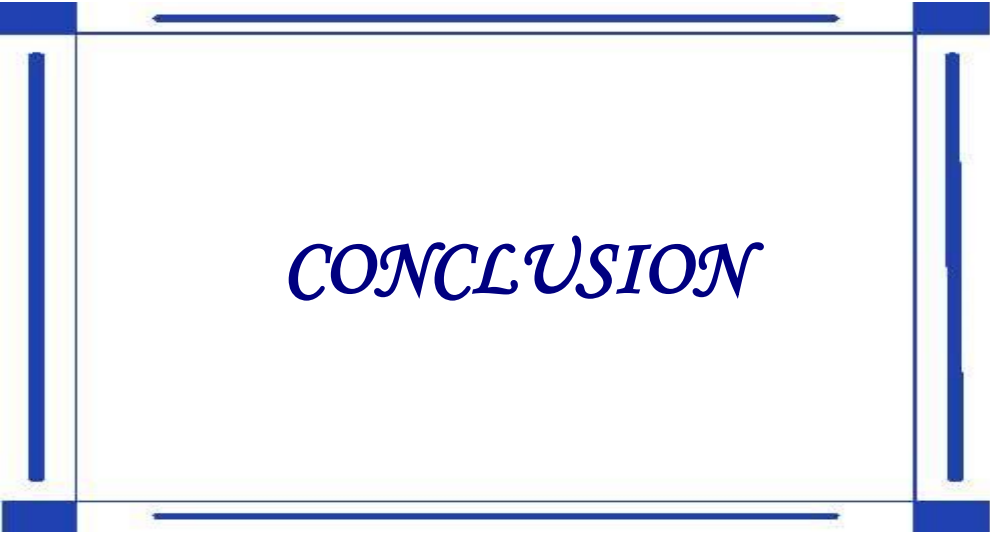
Nous avons proposé quelques recommandations en vue d'améliorer la prise en charge des patients au service de consultation d'endocrinologie, qui est déjà excellente, entre autres :

- Faire preuve de vigilance en posant des questions aux patients sur son traitement ;
- Evaluer les antécédents médicaux des patients avant la prescription de gliptine ;
- Surveiller les symptômes d'hypoglycémie surtout si les gliptines sont associés aux sulfamides hypoglycémifiants.

Aussi pour les patients, nous avons comme recommandations :

- Suivre les instructions du médecin : Il est essentiel de prendre ses médicaments exactement comme prescrits par le médecin. Respectez la posologie, la fréquence et la durée du traitement tels que recommandés, et ne pas modifiez la dose sans consulter votre médecin ;
- Informez votre médecin de vos antécédents médicaux complets, y compris les allergies, les maladies chroniques, les autres médicaments que vous prenez, ainsi que les antécédents de réactions indésirables à des médicaments similaires. Cela peut aider le médecin à évaluer les risques potentiels et à adapter le traitement en conséquence ;
- Surveiller les signes d'effets indésirables : Les cliniciens et les patients doivent être attentif aux signes d'effets indésirables possibles, tels que des réactions allergiques, des troubles gastro-intestinaux (comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée), des symptômes respiratoires, des éruptions cutanées, ou d'autres symptômes inhabituels ;

- Les patients doivent respecter les précautions d'utilisation concernant les repas, l'alcool, et les autres médicaments à éviter ou à prendre en concomitance avec la gliptine ;
- Éviter l'automédication : Évitez de prendre d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre, sans consulter préalablement votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments peuvent interagir avec la gliptine, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables.
- Maintenir un suivi médical régulier : les patients doivent respecter leur rendez-vous car le diabète est une maladie chronique où l'on doit surveiller l'efficacité du traitement, détecter précocement tout effet indésirable potentiel, et ajuster le traitement si nécessaire(68).



CONCLUSION

En définitive, les gliptines sont une classe prometteuse d'agents antidiabétiques ciblant spécifiquement l'inhibition de l'enzyme DPP-IV pour améliorer la régulation de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, malgré leur efficacité prouvée, il est essentiel de reconnaître que ces médicaments ne sont pas exempts d'effets indésirables potentiels.

La revue exhaustive de la littérature scientifique a révélé que les effets indésirables des gliptines sont généralement rares et bien tolérés. Les effets secondaires les plus couramment rapportés incluent des maux de tête, des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions cutanées légères et transitoires. Les études cliniques ont également signalé des cas sporadiques de pancréatite, d'insuffisance cardiaque congestive et d'hypersensibilité, bien que ces événements soient rares.

Il est important de noter que la sécurité des gliptines peut varier en fonction des antécédents médicaux, de l'état de santé global et des autres médicaments concomitants pris par le patient. Par conséquent, il est crucial de respecter les recommandations posologiques appropriées, de surveiller régulièrement les patients sous gliptines et de signaler tout effet indésirable suspecté aux autorités sanitaires compétentes.

Bien que les gliptines soient globalement bien tolérées et efficaces dans la gestion du diabète de type 2, les professionnels de santé doivent être conscients des effets indésirables potentiels associés à ces médicaments. La poursuite de la recherche dans ce domaine est nécessaire pour mieux comprendre la sécurité à long terme des gliptines et pour optimiser leur utilisation clinique chez les patients atteints de diabète de type 2. En tant que chercheurs et cliniciens, il est de notre responsabilité de continuer à évaluer et à surveiller les effets indésirables des gliptines et d'informer les patients sur les risques potentiels afin de garantir une prise en charge optimale et sécuritaire du diabète de type 2.



Résumé

Titre : Effets indésirables des gliptines : Expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V

Auteur : Dann Keliane Vivien DATTE

Mots clés : Effets indésirables – Gliptines – Diabète de type 2 – inhibiteurs de la DPP-IV

Introduction :

Les gliptines sont une classe récente d'antidiabétique orale utilisé pour le traitement du diabète de type 2.

Objectif :

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les effets indésirables des gliptines chez les patients atteints de diabète de type 2. Les objectifs secondaires sont de comparer la tolérance de ces médicaments avec les données de la littérature et de déterminer le comportement des patients face à ces effets indésirables en vue d'optimiser leur prise en charge.

Matériel et méthode :

Notre étude est transversale, descriptive et analytique, portant sur 100 patients, âgés de plus de 20 ans, suivis au Service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction MOHAMMED V.

Résultats :

L'âge moyen des patients est de 63 ans avec un sexe ratio F/H de 1,13.

La médiane de l'ancienneté du diabète des patients est de 13 ans, avec une moyenne glycémique de 1,64 et une moyenne de l'HbA1c de 8,26.

Les comorbidités présentes étaient de 30% une association de maladies cardiovasculaires, 25% l'hypertension artérielle et de 14% une dyslipidémie, 30% des patients n'avaient pas de comorbidités.

46% des patients ont déclaré des effets indésirables et 54% n'ont pas déclaré d'effet indésirable.

28% des effets indésirables étaient des affections gastro-intestinales, 18% des troubles cutanés, 14% des infections des voies urinaires, 12% des hypoglycémies, 12% des affections du système nerveux, 8% des infections des voies aériennes et 8% des troubles généraux.

Conclusion :

Cette étude montre que les gliptines restent une option sûre car les effets indésirables semblent plutôt tolérés par les patients. Les effets indésirables peuvent impacter l'observance chez les patients et poser un problème d'adhésion au traitement. Ainsi, il serait avantageux de développer l'éducation thérapeutique auprès des patients diabétiques pour la détection et la gestion des effets indésirables.

Abstract

Title : Adverse effects of gliptins: experience at the MOHAMMED V Military Training Hospital

Author : Dann Keliane Vivien DATTE

Keywords : Adverse reactions - Gliptins - Type 2 diabetes - DPP-IV inhibitors

Introduction :

Gliptins are a recent class of oral antidiabetic drugs used for the treatment of type 2 diabetes.

Objective :

The primary objective of this study is to identify the adverse effects of gliptins in patients with type 2 diabetes. The secondary objectives are to compare the tolerability of these drugs with the literature and to determine the behaviour of patients in the face of these adverse effects in order to optimise their management.

Material and method:

Our study is cross-sectional, descriptive and analytical, involving 100 patients, aged over 20 years, followed at the Endocrinology Department of the Military Hospital MOHAMMED V.

Results:

The average age of the patients was 63 years with a sex ratio F/H of 1.13.

The median age of diabetes in the patients was 13 years, with an average blood glucose level of 1.64 and an average HbA1c of 8.26.

The comorbidities were 30% cardiovascular disease, 25% hypertension and 14% dyslipidaemia, 30% of patients had no comorbidities.

46% of patients reported adverse events and 54% did not report any adverse event.

28% of the adverse events were gastrointestinal, 18% skin disorders, 14% urinary tract infections, 12% hypoglycaemia, 12% nervous system disorders, 8% airway infections and 8% general disorders.

Conclusion :

This study shows that gliptins remain a safe option as the side effects seem to be fairly well tolerated by patients. Adverse events may impact on patient compliance and pose a problem of adherence to treatment. Thus, it would be advantageous to develop therapeutic education for diabetic patients to detect and manage adverse effects.

ملخص

العنوان: الآثار الضارة للجليبتين: تجربة مستشفى التدريب العسكري محمد الخامس

المؤلف: دان كيليان فيفيان داتي

الكلمات المفتاحية: التأثيرات الضائرة – جليبتين- السكري من نوع 2- مثبطات دبب-إف

مقدمة:

الجليبتين هي فئة حديثة من مضادات السكر عن طريق الفم لعلاج مرض السكري من النوع 2.

موضوع:

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد الآثار الضارة للجليبتين في مرضى السكري من النوع 2. والأهداف الثانوية هي مقارنة تحمل هذه الأدوية مع البيانات الواردة في الأدبيات وتحديد سلوك المرضى الذين يتعاملون مع هذه الآثار السلبية في من أجل تحسين إدارتها.

المواد والطرق:

دراستنا مقطعية ، وصفية وتحليلية ، وتشمل 100 مريض ، تزيد أعمارهم عن 20 عامًا ، متبوعة بقسم الغدد الصماء في المستشفى العسكري للتعليم محمد الخامس.

نتائج:

يبلغ متوسط عمر المرضى 63 عامًا بنسبة جنسانية / ذكر 1.13.

يبلغ متوسط مدة الإصابة بمرض السكري 13 عامًا ، حيث يبلغ متوسط مستوى السكر في الدم 1.64 ومتوسط الهيموجلوبين السكري

يبلغ 8.26.

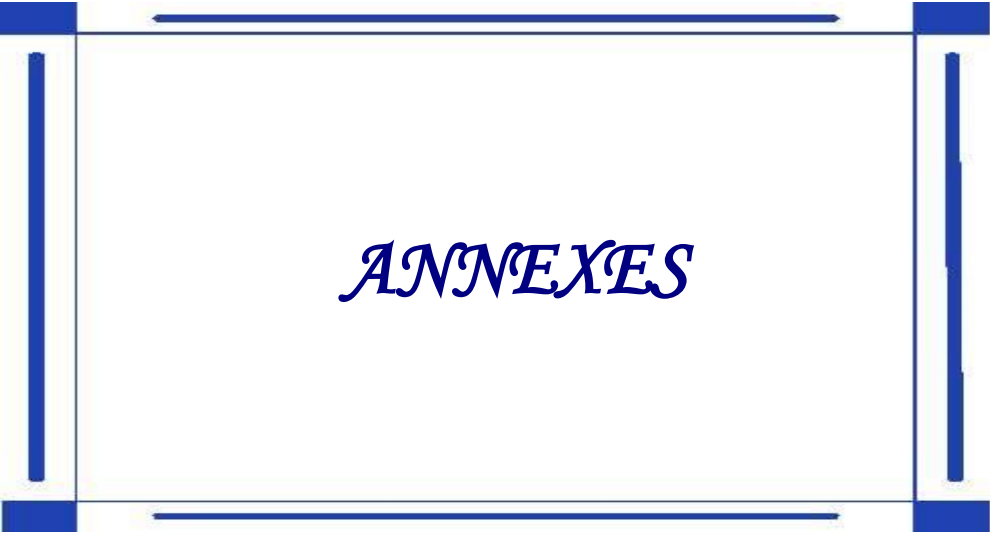
كانت الأمراض المصاحبة الموجودة 30٪ مرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية ، و 25٪ من ارتفاع ضغط الدم الشرياني ، و 14٪ عسر شحميات الدم ، و 30٪ من المرضى لا يعانون من أمراض مصاحبة.

أبلغ 46٪ من المرضى عن آثار ضائرة ولم يبلغ 54٪ عن أي آثار ضائرة.

28٪ من الآثار الجانبية كانت اضطرابات معدية معوية ، 18٪ اضطرابات جلدية ، 14٪ عدوى في المسالك البولية ، 12٪ نقص سكر الدم ، 12٪ اضطرابات في الجهاز العصبي ، 8٪ عدوى في الجهاز التنفسي و 8٪ مشاكل عامة.

خاتمة:

تظهر هذه الدراسة أن الجليبتين لا يزال خيارًا آمنًا لأن الآثار الجانبية يبدو أنه يتحملها المرضى. يمكن أن تؤثر التأثيرات الضائرة على امتثال المريض وتشكل مشكلة في الالتزام بالعلاج. وبالتالي ، سيكون من المفيد تطوير التنقيف العلاجي مع مرضى السكري من أجل الكشف عن الآثار الضائرة ومعالجتها.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation pour le recensement des patients

Date : FICHE D'EXPLOITATION

fiche n°.....

→ Identité du patient

Nom : Prénoms :

Numéro d'entrée : Tel :

Adresse :

→ Epidémiologie

Age : Sexe : IMC :

Origine : urbain rural

Niveau d'étude : Non Scolarisé Primaire Secondaire Supérieure

Revenu mensuel de la famille : Inférieur à 1500 DH

De 1500 DH à 3000 DH

Supérieur à 3000 DH

Couverture sociale : Oui Non

SI oui Mutuelle des FAR CNOPS

→ Histoire du Diabète

Age de découverte :

Mode de révélation :

Progressive : Polyurie Polydipsie Asthénie Amaigrissement

Dépistage (Découverte fortuite ou lors d'un bilan) DAC inaugural

Complications aiguës :

*Hypoglycémie dû au traitement :

Oui Non

Type : Mineure Fréquence.....

Majeure Fréquence.....

* Acidocétose :

Oui Non Si oui Nombre

*Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire :

Oui Non

Si oui Nombre :

Complications dégénératives :

Oui Non

Complications dépistées.....

Résultats.....

PEC.....

Facteurs de risques associés :

HTA Dyslipidémie Arthrose Trouble psychiatrique

Alcool Tabac Obésité Maladies cardiovasculaires

Aucun Autres.....

➔ **Biologie**

Biochimie Urinaire

Créat Urinaire :.....g/l

Microalbuminémie :.....mg/l

RAC (Rapport Microalbuminémie/Créat.U) :.....mg/G

Biochimie

Cholestérol total :.....g/l

Cholestérol HDL :.....g/l

Cholestérol LDL :.....g/l

Triglycerides :.....g/l

Dosage hémoglobine glycosylée

HBA1C :..... %

.....<3mois<6mois<12mois

Ionogramme sanguin

Glycémie à jeun :.....g/l Urée :.....g/l Créatinine :.....mg/l
 Protéines totales :.....g/l Calcium :.....mg/l Clorures :.....mmol/l
 Réserve Alcaline :.....mmol/l Sodium :.....mmol/l Potassium :.....
 ASAT :.....UI/l CPK:.....
 ALAT :.....UI/l DFG:.....

ECBU: oui Si oui quel germe:.....
 Non

➔ **Traitement**

DCI et Nom Commercial	Famille	Posologie et ancienneté des prises

→ **Effets Indésirables** *Gravité (1-Minime 2-Modérée 3-grave 4-Léthal)

- **INFECTION DES VOIES AERIENNES**

Rhinopharyngite fréquent Infection du tractus Respiratoire Sinusite

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **INFECTION DES VOIES URINAIRES**

Oui si Oui nombre : Non

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **TROUBLE DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION**

Hypoglycémie si oui nombre :

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES**

Constipation diarrhée nausée douleurs abdominales

Gastro-entérite Vomissement dyspepsie Sècheresse buccale

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **TROUBLES CUTANEEES**

Prurit Angioœdème Œdème de Quincke

Macule papule Nodule

Allergie généralisée

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX**

Céphalée Somnolence Etourdissements Asthénie
Tremblements Troubles psychiques (agitation, dépression)

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

- **TROUBLES GENERAUX**

Douleurs Articulaires Invalidantes Fièvre Fourmillements Pancréatites
Anaphylaxie Troubles Rénaux Elévations de transaminases

Autres :

Gravité des effets secondaires : 1/ 2/ 3/ 4/

IMPUTABILITE AUX GLIPTINES

Certain/...../ Probable/..... / Possible/...../ Improbable/...../

Conditionnelle/...../ Non évaluable/...../

CAT DEVANT LES EFFETS INDESIRABLES

Retrait du médicament incriminé (la gliptine) Reconduite du traitement

Nom du médicament en remplacement :

COMMENTAIRES

.....

Annexe 2 : HbA1c en fonction du profil du patient(65)

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglycosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m².



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet*. juin 2017;389(10085):2239-51.
- [2] Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Baltimore)*. janv 2019;47(1):22-7.
- [3] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2015;38(Supplement_1):S8-16.
- [4] Scheen AJ. [How I TREAT ... THE ROLE OF DPP-4 INHIBITORS (GLIPTINS) IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES]. *Rev Med Liege*. déc 2015;70(12):593-9.
- [5] Haute Autorité de Santé - Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
- [6] Les chiffres du diabète [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
- [7] Morocco. Journée mondiale de la Santé : ensemble contre le diabète [Internet]. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/fr/mor/morocco-news/journee-mondiale-de-la-sante-ensemble-contre-le-diabete.html>

- [8] Beyh YS, Narayan KMV. Diabetes mellitus: etiology and epidemiology. In: Reference Module in Food Science [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 10 févr 2023]. p. B9780128218488000000. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128218488000068>
- [9] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. févr 2018;14(2):88-98.
- [10] Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
- [11] Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015;67(7):506-13.
- [12] Scheen AJ. Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2 : comment protéger la cellule β ? *Médecine Mal Métaboliques*. oct 2020;14(6):549-57.
- [13] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006;355(3):241-50.
- [14] Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*. 1 déc 2007;50(12):2443-50.

- [15] Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* févr 2008;34:S65-72.
- [16] Vaxillaire M, Froguel P. Facteurs génétiques et gènes candidats dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Métabolismes Horm Diabètes Nutr.* 2003;7(6):252-62.
- [17] Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Rev Francoph Lab.* mai 2018;2018(502):26-32.
- [18] Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Ther.* 2019;10:853-63.
- [19] Nehar Z, Behidj A, Oudjit B. P077 Autosurveillance glycémique chez les diabétiques type 2 insulino-traités. *Diabetes Metab.* 2015;41:A52.
- [20] Halimi S, Grimaldi A. L'autosurveillance glycémique du diabétique de type 2 insulinotraité. Un outil indispensable. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2008;2:S179-82.
- [21] Flash glucose monitors (Freestyle Libre) and continuous glucose monitors (CGM) [Internet]. Diabetes UK. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/diabetes-technology/flash-glucose-monitors-and-continuous-glucose-monitors>
- [22] Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>

- [23] Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. janv 2016;11:BMIS38440.
- [24] Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>
- [25] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. janv 2019;42(Suppl 1):S61-70.
- [26] American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 1 mai 2018;41(5):917-28.
- [27] Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care*. 1 juill 2020;43(7):1636-49.
- [28] JEAN CALOT ;SAMUEL LIMA. CHRISTINE FERNANDEZ; GILLES AULAGNER. In: *PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE*. 4ème édition. ELSEVIER MASSON; p. 352.
- [29] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juin 2016;4(6):525-36.

- [30] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013;17(6):819-37.
- [31] Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl Peptidase-4 (CD26): Knowing the Function before Inhibiting the Enzyme. *Curr Med Chem.* 1 août 2009;16(23):2943-51.
- [32] Wagner L, Klemann C, Stephan M, von Hörsten S. Unravelling the immunological roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) activity and/or structure homologue (DASH) proteins. *Clin Exp Immunol.* 19 mai 2016;184(3):265-83.
- [33] Nargis T, Chakrabarti P. Significance of circulatory DPP4 activity in metabolic diseases. *IUBMB Life.* 2018;70(2):112-9.
- [34] Faure S. Les incrétines. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):13-7.
- [35] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes Obes Metab.* sept 2011;13(9):775-83.
- [36] Miller SA, St. Onge EL. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* juill 2006;40(7-8):1336-43.
- [37] Deacon CF, Holst JJ. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Adv Ther.* mai 2009;26(5):488-99.
- [38] Neumiller JJ. Pharmacology, Efficacy, and Safety of Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother.* mars 2012;46(3):358-67.

- [39] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Onglyza. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_fr.pdf
- [40] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Galvus. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvus-epar-product-information_fr.pdf
- [41] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Januvia. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_fr.pdf
- [42] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Trajenta. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trajenta-epar-product-information_fr.pdf
- [43] VIDAL 2018.
- [44] Gupta V, Kalra S. Choosing a Gliptin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(4):298-308.
- [45] Medicament.ma [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://medicament.ma>
- [46] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Galvusmet. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galvusmet-epar-product-information_fr.pdf

- [47] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Janumet. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/janumet-epar-product-information_fr.pdf
- [48] l'Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Jentaduetto. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jentaduetto-epar-product-information_fr.pdf
- [49] Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies: Incretin therapies. *J Diabetes*. mars 2012;4(1):55-67.
- [50] Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. juin 2019;56(6):605-17.
- [51] El Bouazzi O. Les effets indésirables: définition, classification, diagnostique et facteurs. *Eur Sci J*. 2020;16(18):255-72.
- [52] Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. juin 2014;5(3):138-46.
- [53] ANSM. Notice Vildagliptine/Metformine [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0317461.htm>
- [54] Lepelley M, Khouri C, Lacroix C, Bouillet L. Angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced angioedema: A disproportionality analysis of the WHO pharmacovigilance database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juill 2020;8(7):2406-2408.e1.

- [55] Scott SI, Andersen MF, Aagaard L, Buchwald CV, Rasmussen ER. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev.* 28 juin 2018;14(4):327-33.
- [56] Wong PTY, Wong CK, Tam LS, Li EK, Chen DP, Lam CWK. Decreased expression of T lymphocyte co-stimulatory molecule CD26 on invariant natural killer T cells in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* 2009;38(5):350-64.
- [57] Chen YC, Chen TH, Sun CC, Chen JY, Chang SS, Yeung L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risks of autoimmune diseases in type 2 diabetes mellitus patients in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *Acta Diabetol.* oct 2020;57(10):1181-92.
- [58] Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
- [59] Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 3 mai 2016;353:i2231.
- [60] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 1 déc 2018;41(12):2669-701.

- [61] Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2019;16(15):2720.
- [62] Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? *J Pharm Sci*. juill 2016;105(7):2019-26.
- [63] Gravité des réactions indésirables aux médicaments - Médicaments [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/médicaments/réactions-indésirables-aux-médicaments/gravité-des-réactions-indésirables-aux-médicaments>
- [64] Li CJ, Liu XJ, Bai L, Yu Q, Zhang QM, Yu P, et al. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:1-9.
- [65] Norme HbA1c | Hémoglobine Glyquée ou HbA1c | Taux de Bba1c [Internet]. [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>
- [66] Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Expert Opin Pharmacother*. 2 janv 2015;16(1):43-62.
- [67] Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison. *Diabetes Ther*. 1 juin 2014;5(1):1-41.

- [68] Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf.* 3 avr 2018;17(4):387-405.
- [69] Sneha P, Doss CGP. Gliptins in managing diabetes - Reviewing computational strategy. *Life Sci.* déc 2016;166:108-20.
- [70] Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 14 nov 2003;57(1):6-14.
- [71] Barez T, Monod S, Livio F, Renard D. Guide pratique des effets indésirables médicamenteux chez les seniors. *Rev Med Suisse.* 6 nov 2013;405(38):2054-8.
- [72] Doni K, Bühn S, Weise A, Mann NK, Hess S, Sönnichsen A, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Drug Saf.* 21 janv 2022;13:20420986211072384.
- [73] Zhang H, Yuan X, Osnabrugge RLJ, Meng D, Gao H, Zhang S, et al. Influence of Diabetes Mellitus on Long-Term Clinical and Economic Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* juin 2014;97(6):2073-9.
- [74] Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2 juill 2016;32(7):1243-52.

- [75] Paquot N, Scheen AJ. [DPP-4 or SGLT2 inhibitor added to metformin alone in type 2 diabetes]. *Rev Med Suisse*. 23 août 2017;13(571):1410-5.
- [76] Cazarim M de S, da Cruz-Cazarim ELC, Baldoni A de O, dos Santos TBE, de Souza PG, Silva I de A, et al. Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. déc 2017;11:S859-65.
- [77] Wang N, Chen Y, Ren B, Xiang Y, Zhao N, Zhan X, et al. A cross-sectional study: comparison of public perceptions of adverse drug reaction reporting and monitoring in eastern and western China. *BMC Health Serv Res*. 8 mars 2022;22(1):318.
- [78] Royaume du Maroc R. Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc. Ministère Santé. 2016;



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسامه الكريمة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ مَا نَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة

سنة : 2023
رقم: 066

الآثار الضارة للجليبتين: تجربة مستشفى التدريب العسكري محمد الخامس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / 1 / 2023

من طرف

السيد دان كيليان فيفيان داتي
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التأثيرات الضارة؛ جليبتين؛ السكري من نوع 2؛ مثبطات ديب-إف

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
مساعد مدير الأطروحة
عضو
عضو

السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية
السيد رشيد الجاودي
أستاذ في علم السموم
السيد أحمد أنس كربوب
أستاذ في طب الغدد
السيدة نوال العمري
أستاذة في الطب الباطني
السيد جواد الحارتي
أستاذ في الكيمياء العلاجية