

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 4 juin 2012**

**Par M. DECORTE Eymeric**

---

**NOUVELLE THERAPEUTIQUE DANS  
LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 :  
L'EXENATIDE PARMIS LES INCRETINO-MIMETIQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de pharmacie clinique, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacologie, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur :** Monsieur Frédéric JANSOONE, Pharmacien à Hondschoote



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIÈRE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France

Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

A Monsieur Thierry Dine,

Professeur de pharmacie clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin,  
Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Bernard Gressier,

Professeur de pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières,  
Vous m'avez fait l'immense plaisir d'accepter d'être mon directeur de thèse, et vous m'avez guidé dans l'élaboration de ce travail.  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse gratitude.

A Monsieur Frédéric Janssoone,

Pharmacien,

Qui m'a accueilli lors de mes stages officinaux, m'a formé à ma future profession, m'a transmis son savoir-faire et a eu la gentillesse d'accepter de siéger parmi les membres du jury.  
Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance.

A mes parents,

Qui m'ont permis d'accomplir ces études et qui m'ont toujours soutenu.  
Qu'ils reçoivent ici le témoignage de ma vive affection pour la compréhension et la patience dont ils ont toujours su faire preuve.

A Bénédicte,

Pour sa patience, son soutien, et son aide à la réalisation de ce travail.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	- 10 -
PARTIE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2 .....	- 12 -
I. DEFINITION DU DIABETE .....	- 13 -
II. EPIDEMIOLOGIE .....	- 14 -
III. ETIOPATHOGENIE .....	- 16 -
3. 1. ARGUMENTS POUR UNE SUSCEPTIBILITE GENETIQUE .....	- 17 -
3. 2. ARGUMENTS POUR UN ROLE DE L'ENVIRONNEMENT .....	- 17 -
3. 3. ENVIRONNEMENT <i>IN UTERO</i> .....	- 18 -
IV. EN AMONT DU DIABETE DE TYPE 2, LE SYNDROME METABOLIQUE .....	- 19 -
V. PHYSIOPATHOLOGIE .....	- 21 -
5.1. INSULINORESISTANCE.....	- 22 -
5.1.1. Anomalies conduisant à l'altération de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.....	- 22 -
5.1.2. Défaut de transport et d'oxydation du glucose.....	- 25 -
5.1.3. Lipotoxixité .....	- 25 -
5.2. INSULINODEFICIENCE.....	- 28 -
5.2.1. Anomalies de l'insulinosécrétion .....	- 28 -
5.2.2. Anomalies conduisant à l'altération des cellules $\beta$ .....	- 29 -
VI. EVOLUTION DE LA MALADIE .....	- 31 -
6.1. PATHOGENIE : L'HYPERGLYCEMIE.....	- 31 -
6.1.1. Evidences épidémiologiques .....	- 31 -
6.1.2. Mécanismes lésionnels.....	- 32 -
6.2. COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES.....	- 34 -
6.2.1. La rétinopathie.....	- 34 -
6.2.2. La néphropathie.....	- 37 -
6.2.3. La neuropathie.....	- 38 -
6.3. COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES .....	- 40 -
6.4. LE PIED DIABETIQUE.....	- 41 -
VII. TRAITEMENTS ACTUELS.....	- 45 -
7.1. PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE .....	- 45 -
7.2. LES MEDICAMENTS DESTINES A NORMALISER LA GLYCEMIE.....	- 46 -
7.2.1. La Metformine.....	- 47 -
7.2.2. Les insulinosécréteurs .....	- 49 -
7.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémians ou sulfonylurées.....	- 49 -
7.2.2.2. Les glinides .....	- 51 -
7.2.3. Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.....	- 52 -
7.2.4. Les glitazones (thiazolidinediones).....	- 53 -
7.2.5. L'insulinothérapie du diabète de type 2 .....	- 54 -
7.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE .....	- 56 -
PARTIE 2 : LES INCRETINO-MIMETIQUES, L'EXEMPLE DE BYETTA .....	- 58 -
I. LES INCRETINES : DES ACTEURS ESSENTIELS DANS LA REGULATION DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE .....	- 59 -
1.1. DECOUVERTE DES INCRETINES .....	- 59 -
1.2. PROPRIETES BIOLOGIQUES DU GLP-1 ET DU GIP.....	- 62 -
1.3. EFFETS GLUCOREGULATEURS DU GLP-1.....	- 63 -

II. L'EXENATIDE, BYETTA® .....	- 65 -
2.1. BYETTA® : UNE MOLECULE INNOVANTE.....	- 65 -
2.1.1. Structure de la molécule .....	- 65 -
2.1.2. Pharmacologie .....	- 66 -
2.1.3. Pharmacocinétique .....	- 67 -
2.1.3.1. Absorption.....	- 67 -
2.1.3.2. Distribution.....	- 67 -
2.1.3.3. Métabolisme et élimination.....	- 67 -
2.1.4. Pharmacodynamie .....	- 68 -
2.2. BYETTA® DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 : ETUDES CLINIQUES.....	- 69 -
2.2.1. Efficacité de BYETTA® <i>versus</i> placebo .....	- 69 -
2.2.1.1. Méthodologie .....	- 69 -
2.2.1.2. Résultats .....	- 72 -
2.2.2. Tolérance de BYETTA® <i>versus</i> placebo.....	- 76 -
2.2.3. Phase d'extension.....	- 78 -
2.2.3.1. Protocole.....	- 78 -
2.2.3.2. Résultats .....	- 78 -
2.2.4. Efficacité de BYETTA® <i>versus</i> insuline.....	- 79 -
2.2.4.1. Méthodologie .....	- 79 -
2.2.4.2. Résultats .....	- 80 -
2.2.4.3. Tolérance.....	- 83 -
2.2.5. Efficacité de BYETTA® <i>versus</i> VICTOZA® (Liraglutide) .....	- 84 -
2.3. PLACE DE BYETTA® DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE .....	- 86 -
2.4. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI.....	- 87 -
2.4.1. Effets indésirables .....	- 87 -
2.4.2. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi .....	- 87 -
2.4.3. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction.....	- 88 -
2.4.4. Grossesse et allaitement .....	- 90 -
2.4.5. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.....	- 90 -
2.5. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	- 91 -
2.5.1. Posologie .....	- 91 -
2.5.2. Administration.....	- 92 -
2.5.3. Conservation.....	- 93 -
2.6. EFFET ET TOLERANCE A LONG TERME ? .....	- 94 -
 CONCLUSION .....	 - 98 -
 ANNEXE .....	 - 100 -
 BIBLIOGRAPHIE .....	 - 101 -



# INTRODUCTION

Le diabète de type 2, encore appelé diabète non-insulino-dépendant (DNID) en raison du fait qu'il ne nécessite pas, dans un premier temps tout au moins, l'apport d'insuline exogène, est le type de diabète le plus fréquent puisqu'il touche approximativement 5 % de la population française. Comme dans le reste du monde, cette prévalence est en constante augmentation en raison de l'évolution des modes de vie conduisant à l'émergence de certains facteurs de risque tels que l'obésité, le manque d'activité physique et les régimes alimentaires riches en graisses, mais aussi du fait de l'augmentation de la durée de vie.

Le mécanisme physiopathologique du diabète de type 2 peut se schématiser par une cascade. La combinaison chez un même individu de prédispositions génétiques et de facteurs de risques environnementaux va conduire à la résistance à l'insuline des tissus périphériques associée à l'altération de la capacité des cellules  $\beta$  à sécréter de l'insuline. Ces anomalies vont elles-mêmes engendrer des troubles de l'homéostasie glucidique aboutissant à plus ou moins long terme à l'apparition de complications micro et macrovasculaires qui constituent les conséquences manifestes et néfastes du diabète de type 2. L'enjeu du traitement va donc être de rétablir l'équilibre glycémique dans le but de prévenir ou de ralentir l'évolution de ces complications. Le traitement fait intervenir des règles hygiéno-diététiques, des antidiabétiques oraux et l'insuline en dernier recours.

Les incrétinomimétiques constituent une nouvelle classe de traitement antidiabétique qui permet de retarder la mise sous insuline. En 2007, l'exénatide, sous le nom commercial BYETTA<sup>®</sup>, a été le premier incrétinomimétique commercialisé en France. L'exénatide reproduit les actions de l'incrétine qui est une hormone naturelle produite par l'intestin et qui est libérée dans le sang au moment des repas pour stimuler la sécrétion d'insuline. Byetta<sup>®</sup> régule donc la glycémie (sucre dans le sang) en agissant directement sur les organes clés de l'équilibre glycémique. Ce remède permet d'équilibrer les 35 à 40 % des diabétiques de type 2, chez qui les traitements oraux même donnés à doses maximales ne sont pas suffisants. Il permet également de retarder le passage à l'insuline qui est toujours une étape durement vécue par la personne.

L'étude de Byetta<sup>®</sup> nécessite de revoir au préalable les principales caractéristiques du diabète de type 2. Dans une première partie intitulée « le diabète de type 2 », nous rappellerons la pathogénie, les causes et les conséquences de la maladie, ainsi que les traitements actuellement disponibles pour combattre cette maladie.

La seconde partie intitulée « les incrétino-mimétiques, l'exemple de Byetta<sup>®</sup> » sera dédiée à cette nouvelle classe de traitement antidiabétique et plus particulièrement à l'exénatide. Après avoir présenté les hormones incrétines, leurs propriétés biologiques ainsi que leurs effets sur l'organisme, nous verrons les spécificités de l'exénatide, agrémentées de différentes études cliniques visant à évaluer la place de l'exénatide parmi les autres traitements antidiabétiques. Enfin, nous aborderons les aspects novateurs de la molécule et nous nous interrogerons sur sa tolérance à long terme.

# **PARTIE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2**

La connaissance du diabète a beaucoup évolué depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle grâce à la succession de plusieurs grandes étapes. Suite à la découverte de l'insuline par Banting et Best en 1922, il a été globalement admis que le diabète était exclusivement dû à un déficit de sécrétion de cette hormone. Dix ans plus tard cependant, Himsworth note des variations dans la réponse à l'insuline des patients diabétiques et propose l'idée que l'insensibilité à l'insuline, et non le déficit en insuline, est le défaut majeur de beaucoup de cas de diabète. Cette hypothèse n'a pas été considérée sérieusement avant le développement des dosages radio-immunologiques de l'insuline par Berson et Yalow qui montrent que certains adultes diabétiques ont des taux d'insuline circulante supérieurs à la moyenne des sujets non-diabétiques. Plusieurs études viendront plus tard corroborer ces découvertes et conforter l'idée que l'insulinorésistance joue un rôle majeur dans certains cas de diabète.

Le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques sécrétrices d'insuline et la résistance à l'insuline des tissus cibles périphériques que sont le muscle, le foie et le tissu adipeux sont aujourd'hui unanimement reconnus comme étant les défauts à l'origine du diabète de type 2.

# I. DEFINITION DU DIABETE

A l'état normal, la glycémie fluctue tout au long de la journée dans des limites étroites. Chez un sujet non diabétique, elle est de l'ordre de 70 à 80 mg/dl et ne dépasse pas 100 mg/dl à jeun. En période postprandiale, elle reste habituellement inférieure à 140 mg/dl [1].

Le diabète sucré est un syndrome regroupant un ensemble de maladies métaboliques ayant en commun une hyperglycémie. Celle-ci fait suite à une anomalie de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Les critères actuels de diagnostic biologique indiquent qu'il y a diabète sucré lorsqu'une glycémie plasmatique à jeun est égale ou supérieure à 126 mg/dl ou lorsqu'en présence de symptômes cliniques (polyurie, soif, polyphagie, amaigrissement,...), prélevée à un moment quelconque de la journée, elle dépasse 200 mg/dl. Le diagnostic peut également être posé sur la base d'une valeur égale ou supérieure à 200 mg/dl à la 120<sup>ème</sup> minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) [1]. (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition du diabète [2]

Stade	Glycémie (plasma veineux ; mg/dl)		
	à jeun	au hasard	à 120' d'une HPO
Diabète sucré	≥ 126	≥ 200 et symptômes	≥ 200

Une valeur pathologique doit être confirmée dans les jours suivants par une autre anomalie d'un des 3 tests (sauf en présence d'une décompensation glycémique et métabolique aiguë avec signes cliniques univoques).

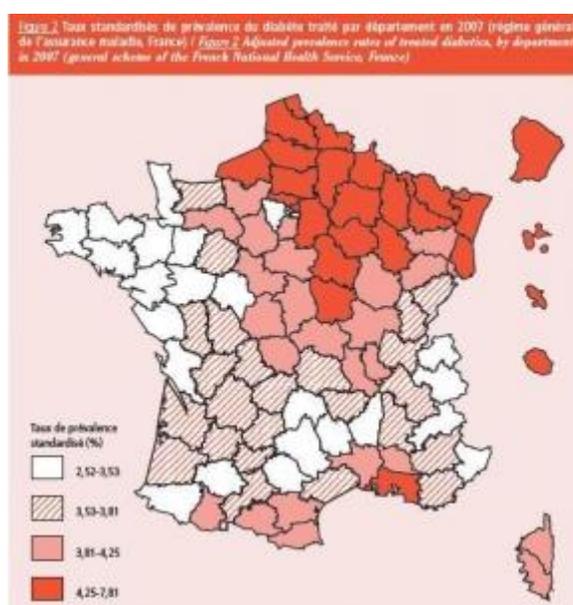
Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, non auto-immune, dont le diagnostic est posé à l'occasion de l'apparition de symptômes caractéristiques ou dans près d'un tiers des cas, par la découverte fortuite d'une glycosurie ou d'une hyperglycémie. Comme la maladie évolue souvent insidieusement, c'est une complication (par exemple une rétinopathie) qui peut mener au diagnostic.

## II. EPIDEMIOLOGIE

Le diabète de type 2 représente une véritable « épidémie » liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. En Europe, on estime qu'il y a un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2 [3].

En France, la prévalence du diabète diagnostiqué est de l'ordre de 3,95%, soit environ 2,5 millions de patients en 2007 avec des disparités géographiques fortes dans les régions Nord, Nord-est et les DOM-TOM (figure 1) [4].

**Figure 1 : Prévalence du diabète de type 2 en France en 2007 [4]**



On estime que 314 millions de personnes à travers le monde, soit 8,2% de la population mondiale, souffrent de tolérance abaissée au glucose, un état souvent précurseur du diabète. Des chiffres qui alarment les spécialistes, d'autant que les projections indiquent que ce nombre devait frôler les 472 millions, d'ici à 2025 [5].

Le même rapport fait état de 194 millions de personnes souffrant de diabète à travers le monde en 2003. Deux tiers d'entre elles vivent dans les pays en voie de développement. Ce rapport stipule que d'ici à 2025, 333 millions de personnes seront atteintes de la maladie [5].

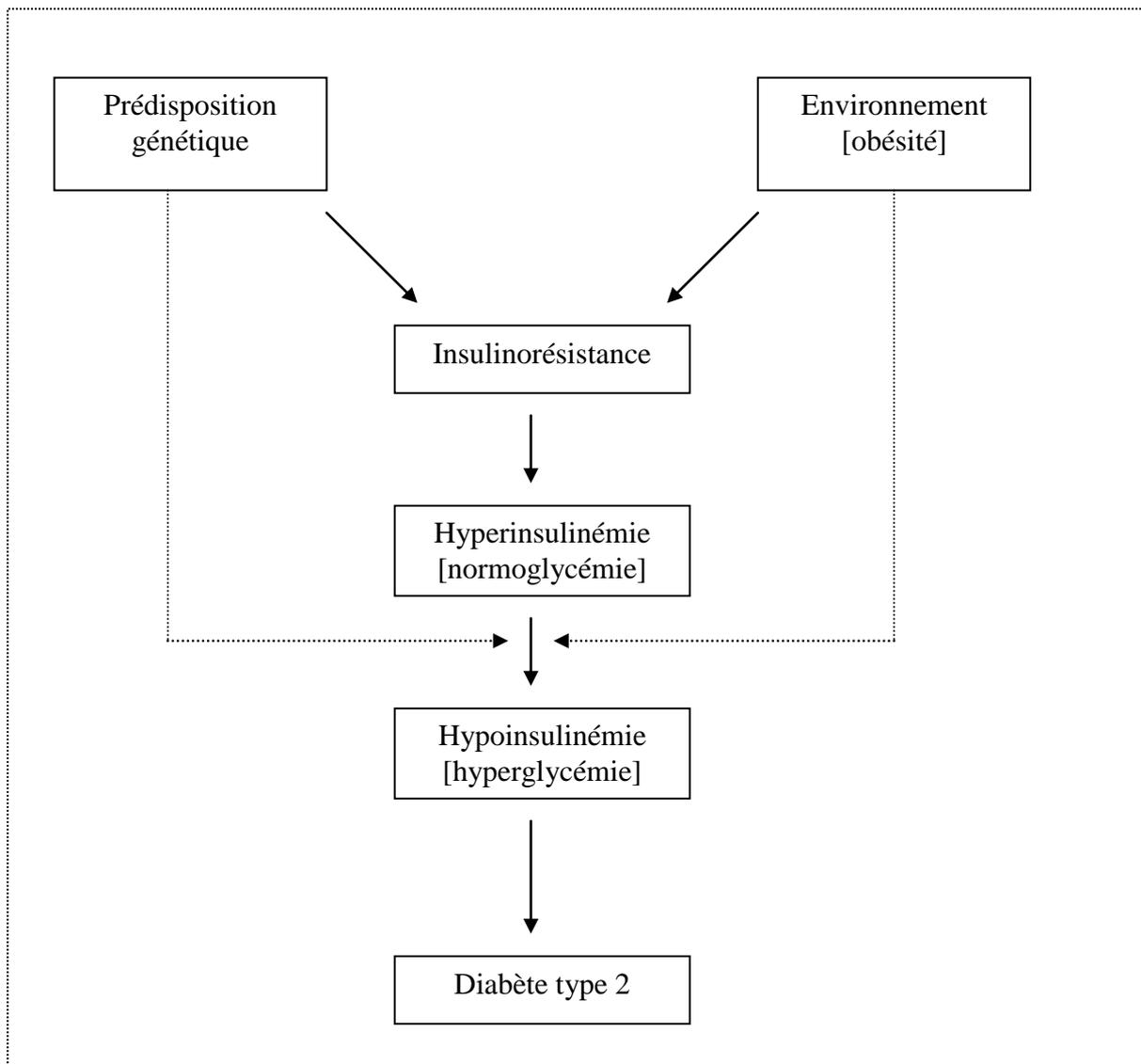
Cette augmentation concerne essentiellement le diabète de type 2 : il constitue environ 90% des cas de diabète dans les pays développés et une proportion plus élevée encore dans ceux en voie de développement. Cette explosion des cas de diabète de type 2 s'explique par des raisons sociologiques : mode de vie, alimentation, obésité, mais aussi par des raisons démographiques : allongement de l'espérance de vie, meilleur dépistage de la maladie, des facteurs de risques propres à nos sociétés industrialisées.

Le diabète de type 2 atteint classiquement des sujets âgés de plus de 40 ans. Cette observation « traditionnelle » doit maintenant être nuancée sachant la fréquence de plus en plus élevée de cette forme de diabète chez des enfants et adolescents (très) obèses.

### III. ETIOPATHOGENIE

C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'écllosion d'un diabète de type 2.

**Figure 2 : Etiopathogénie du diabète de type 2 [1]**



### 3. 1. ARGUMENTS POUR UNE SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

Il existe un contexte héréditaire très riche : des antécédents familiaux de type 2 sont retrouvés chez plus de la moitié des patients ; à l'inverse, le risque de devenir soi-même diabétique, si l'on a un parent diabétique de type 2, est d'environ 40 % [1]. Quant aux études de jumeaux monozygotes, elles montrent une concordance de plus de 90 %. On observe aussi une fréquence variable de la maladie au sein de différents groupes ethniques vivant dans un environnement socio-géographique identique.

Le mode de transmission de la maladie reste encore mal connu. Le type 2 est probablement une affection polygénique, c'est-à-dire déterminée par l'interaction d'anomalies de plusieurs gènes, aboutissant *in fine* à une altération de la production et/ou de l'action de l'insuline.

### 3. 2. ARGUMENTS POUR UN ROLE DE L'ENVIRONNEMENT

Le milieu joue un rôle déterminant dans la genèse du type 2. L'étude simultanée de citadins et de ruraux au sein d'une même population montre que l'urbanisation rapide accroît la proportion des diabétiques dans les villes et, d'une façon générale, dans les milieux ayant adopté un mode de vie « occidental ».

Est en cause comme principal facteur d'environnement un déséquilibre nutritionnel : les apports énergétiques dépassent trop souvent les dépenses. On assiste effectivement à un bouleversement de *l'alimentation* dans les sociétés occidentales. Ce n'est pas tant la quantité de l'alimentation qui a changé, mais surtout sa qualité. On observe notamment une augmentation de la quantité de lipides ingérés (graisses alimentaires), mais également un excès de la consommation des glucides à fort index glycémiques (comme les boissons sucrées par exemple). De plus, les modes de vie actuels se caractérisent par une *sédentarité* et un manque d'exercice physique croissant. Les conditions de vie et de travail sont de plus en plus confortables, et les loisirs plus sédentaires [6].

Quoi qu'il en soit, c'est l'*obésité* qui est le premier responsable de la prévalence élevée du diabète de type 2. Presque toutes les études épidémiologiques font d'ailleurs mention d'une association très étroite entre le surpoids et ce type de diabète. Les personnes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 (donc qualifiées d'obèses) ont environ 10 fois plus de risque de devenir diabétique. De plus, il existe un autre facteur à prendre en compte qui est le Rapport Taille/Hanche. Lorsque la graisse est majoritairement localisée au niveau du tronc, on

parle d'obésité androïde, et c'est là encore un facteur de risque supplémentaire au développement d'un diabète.

A noter également que le risque de diabète de type 2 augmente avec l'âge [6]. Actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle des 40-59 ans [5].

### **3. 3. ENVIRONNEMENT *IN UTERO***

Un diabète gestationnel peut se révéler dès la 24<sup>ème</sup> semaine de grossesse, lors d'une glycémie à jeun. Cette affection, touchant 3% des femmes enceintes, disparaît en général après la grossesse.

Cependant, il s'avère être un facteur de risque ultérieur de diabète de type 2 chez la mère, au même titre que la naissance d'enfants de plus de 4 kg. De façon plus inquiétante, on constate que des enfants nés de mères ayant souffert de diabète gestationnel ont un risque plus élevé d'obésité et de diabète de type 2 [7].

Tableau 2 : Facteurs de risque pour le Diabète de type 2

Modifiables : Obésité (durée, répartition des graisses)

Inactivité physique

Régime alimentaire riche en graisses

Hyperinsulinisme et insulino-résistance

Non modifiables : Génétique

Age

Ethnie

## IV. EN AMONT DU DIABETE DE TYPE 2, LE SYNDROME METABOLIQUE

Le syndrome métabolique, également connu sous le nom de syndrome X, n'est pas une maladie spécifique, mais désigne plutôt une série de problèmes liés à un mauvais métabolisme corporel : hauts taux d'insuline et de cholestérol, hypertension et excès de poids. Il constitue un stade précoce de plusieurs maladies graves, comme le diabète de type 2, les troubles cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Chez presque tous les individus atteints du syndrome métabolique, on note un début de résistance à l'insuline ou **insulinorésistance**.

Bien que l'hérédité soit une des causes de ce syndrome, la grande majorité des cas sont plutôt liés à un style de vie sédentaire et à une mauvaise alimentation. Le syndrome métabolique est surtout présent chez les adultes, mais en Occident, on l'observe de plus en plus chez les jeunes adultes, et même chez les enfants. Le syndrome métabolique est maintenant tellement répandu qu'on estime qu'un Américain adulte sur quatre en est atteint, soit environ 47 millions de personnes. De plus, certains experts croient que le syndrome métabolique dépassera bientôt le tabagisme comme première cause de maladies cardiovasculaires dans la population américaine. En Europe, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 15 % chez les adultes.

La définition du syndrome métabolique varie quelque peu selon les pays ou les organismes de santé, mais celle qui a été formulée par le groupe de travail américain National Cholesterol Education Program (NCEP) est largement acceptée [8]. Selon ce groupe d'experts, il y a syndrome métabolique lorsque trois ou plus des facteurs de risque suivants sont présents :

- Surpoids ou obésité, surtout l'obésité abdominale déterminée par le tour de taille d'un individu : supérieure à 88 cm chez les femmes et supérieure à 102 cm chez les hommes.
- Taux élevé de triglycérides sanguins : égal ou supérieur à 150 mg/dl.
- Hypertension artérielle : supérieure à 130/85 mmHg.
- Faible taux de cholestérol HDL (« bon » cholestérol) : inférieur à 40 mg/dl chez les hommes et 50 mg/dl chez les femmes.
- Glycémie à jeun élevée : égale ou supérieure à 110mg/dl.

Ces facteurs de risque font actuellement l'unanimité, mais la liste devrait continuer de s'allonger au fur et à mesure que se poursuivront les recherches, ce qui pourrait, avec le temps,

modifier la définition même du syndrome métabolique. Par exemple, l'inflammation, telle que mesurée par la présence de la protéine C-réactive, pourrait bientôt en faire partie [9].

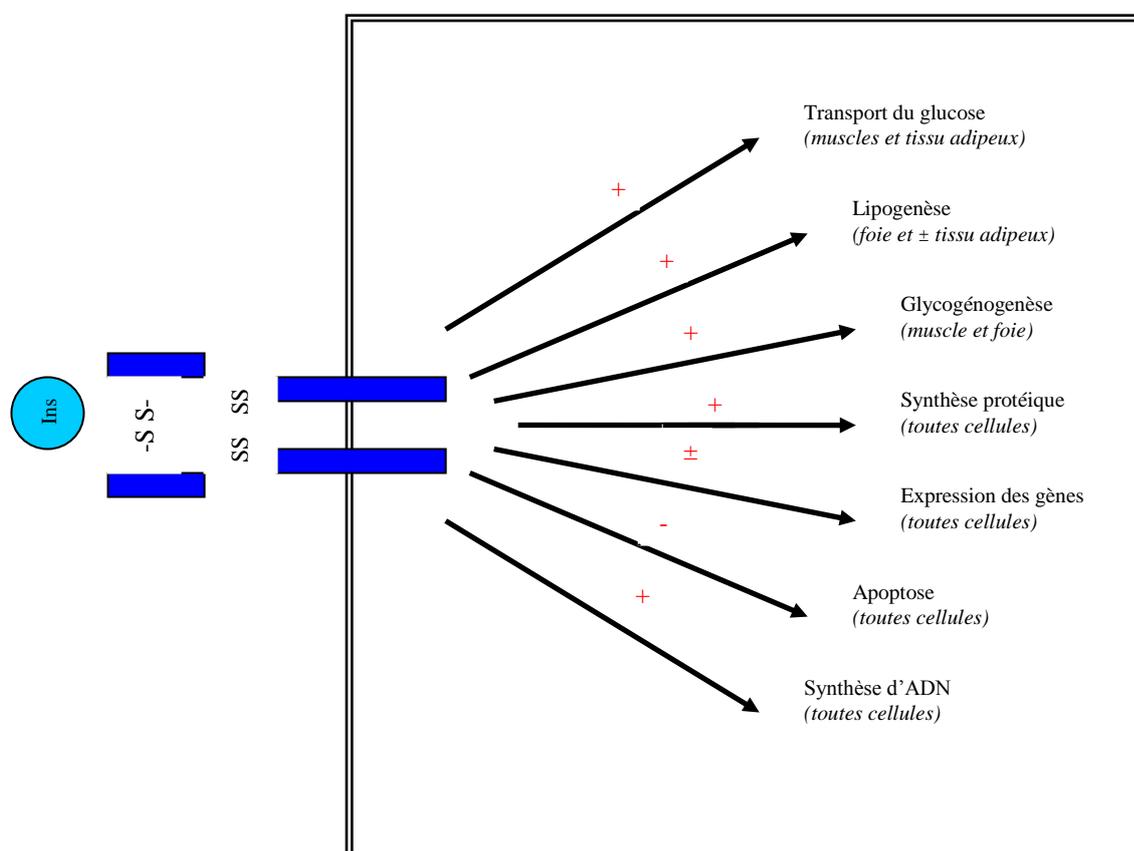
C'est en grande partie l'explosion de l'obésité liée au changement de mode de vie au cours de ces deux dernières décennies (dysalimentation, sédentarité) qui est aussi responsable de cette augmentation alarmante de fréquence, tant dans les pays industrialisés que dans les régions en voie d'occidentalisation. Eu égard à cette analogie environnementale, le syndrome métabolique représente réellement l'« empreinte » du diabète de type 2 auquel il conduira, dès lors qu'une **insulinodéficience** s'associera à l'**insulinorésistance**.

Tableau 3 : Définition du syndrome métabolique [8]

<p>Selon NCEP,</p> <p><b>Syndrome métabolique si au moins 3 des 5 composants suivants :</b></p> <p>Augmentation diamètre abdominal (H&gt;102 ; F&gt;88 cm)</p> <p>Pression artérielle <math>\geq</math> 130/85 mmHg</p> <p>TG à jeun <math>\geq</math> 150 mg/dl</p> <p>HDL-C &lt; 40 (H) ; &lt; 50 (F) mg/dl</p> <p>Glycémie à jeun <math>\geq</math> 110 mg/dl</p>
--

## V. PHYSIOPATHOLOGIE

L'insuline joue un rôle anabolique majeur au niveau de l'organisme, dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques : entrée de glucose, synthèse de glycogène et lipogenèse, inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse. Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance, le contrôle de l'apoptose et le développement (figure 3) [10]. L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.



**Figure 3 : Effets pléiotropes de l'insuline [10].** En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principaux tissus cibles étant le foie, le tissu adipeux et les muscles.

Les mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 sont complexes. L'hyperglycémie est la conséquence de l'association de deux anomalies interdépendantes que sont *l'insulinorésistance* et *l'insulinodéficience*.

## **5.1. INSULINORESISTANCE**

Par le terme insulinorésistance, on désigne une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse *in vivo*. Elle est caractéristique du diabète non insulino-dépendant et concerne la majorité des tissus cibles tel que le foie, qui va augmenter sa production de glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux.

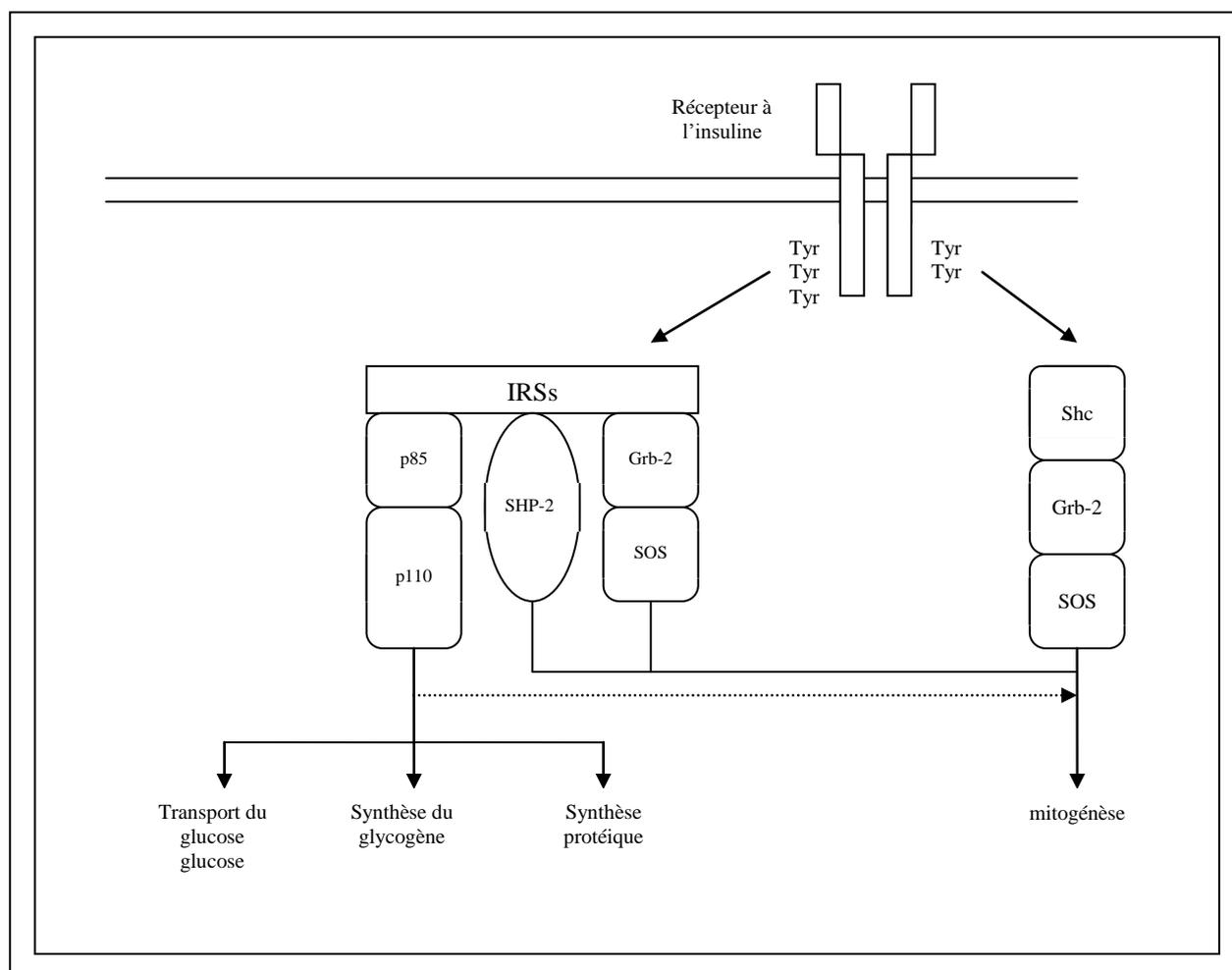
### **5.1.1. Anomalies conduisant à l'altération de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline**

L'insuline exerce ses effets sur ses tissus cibles par l'intermédiaire d'une cascade de seconds messagers activés par le récepteur à l'insuline. En raison de la multiplicité des étapes intervenants entre la fixation de l'insuline à son récepteur membranaire et l'effet physiologique final, les anomalies pouvant altérer la réponse des tissus cibles à l'insuline sont très nombreuses.

Le récepteur à l'insuline a été tout particulièrement étudié et depuis 1988 plus de 100 mutations du gène du récepteur de l'insuline engendrant un syndrome d'insulinorésistance extrême ont pu être identifiées [11]. Ces mutations sont cependant rares chez les patients diabétiques de type 2 (moins de 1%) et n'expliquent donc qu'une infime minorité des insulinorésistances observées.

La réduction du nombre de récepteurs à l'insuline peut conduire à l'insulinorésistance. La concentration plasmatique d'insuline est un facteur déterminant pour la régulation du nombre de récepteurs exprimés, et inversement. Ainsi le nombre de récepteurs à l'insuline est réduit chez les sujets obèses ou intolérants au glucose, secondairement à l'hyperinsulinisme, ce qui contribue à leur insulinorésistance. Chez les patients atteints de DNID, obèses ou non, le nombre de récepteurs à l'insuline est habituellement réduit. L'effet maximal de l'insuline sur

ses tissus cibles peut cependant être obtenu avec une concentration en insuline pour laquelle une fraction seulement des récepteurs membranaires est occupée. Pour le transport du glucose dans les adipocytes par exemple, la réponse maximale ne requiert l'occupation que de 10 à 20% des récepteurs. Le nombre de récepteurs membranaires à l'insuline n'étant jamais inférieur à 20% du contingent normal, la réduction de la réponse maximale à l'insuline révèle obligatoirement des anomalies se situant en aval de la liaison de l'insuline à son récepteur. Il semblerait donc que, même chez le diabétique ayant un nombre réduit de récepteurs à l'insuline, l'insulinorésistance soit majoritairement due à des anomalies postérieures à la liaison.



**Figure 4 : Les voies de signalisation de l'insuline [12]**

La liaison de l'insuline à la sous-unité  $\alpha$  de son récepteur induit un changement conformationnel de la sous-unité  $\beta$  intra-cellulaire. Celle-ci est autophosphorylée sur des résidus tyrosine et acquiert une activité tyrosine-kinase qui lui permet de phosphoryler sur des résidus tyrosine les protéines IRSs et Shc qui recrutent d'autres protéines pour stimuler la multiplication cellulaire ou le métabolisme. De façon schématisée, on peut considérer que le recrutement de Grb2 et SOS conduit à la multiplication cellulaire alors que celui de la PI3-kinase constituée de ses sous-unités p85 et p110 est essentiel aux effets métaboliques de l'insuline que sont le transport du glucose, la synthèse de glycogène et la synthèse protéique.

Les IRSs (*Insulin Receptor Substrate*) sont une famille de protéines dont 9 membres ont déjà été identifiés [12]. Les IRSs se lient transitoirement au récepteur à l'insuline activé, le temps d'être phosphorylés sur des résidus tyrosines, puis s'en dissocient et vont pouvoir être reconnus par les domaines SH2 de différentes protéines. IRS-1 a été le premier identifié et le premier pour lequel ont été découverts des polymorphismes naturels. Certains de ces polymorphismes se sont avérés être significativement plus fréquents chez les patients diabétiques de type 2 que dans la population générale. Le plus couramment rencontré, le polymorphisme G972R, est associé au diabète de type 2 et entraîne un défaut de liaison de la sous unité p85 de la PI3-kinase avec IRS-1. Des polymorphismes ont aussi été retrouvés concernant IRS-2 et IRS-4, mais aucun n'a pu être associé au diabète de type 2 ou à l'insulinorésistance.

Lorsque l'insuline se lie à son récepteur membranaire, celui-ci change de conformation, s'autophosphoryle sur des tyrosines et acquiert la capacité de phosphoryler des protéines intracellulaires (Figure 4). Une diminution de l'activité tyrosine-kinase du récepteur de l'insuline et de la phosphorylation du principal substrat endogène du récepteur à l'insuline, l'IRS-1, est observée chez le sujet diabétique [13]. Ce phénomène est constaté chez les patients diabétiques de type 2, mais pas chez les obèses insulinorésistants ayant une tolérance au glucose normale ; il est de plus réversible suite à un strict contrôle glycémique [14]. Le fait que ce défaut soit relativement spécifique du stade hyperglycémique de la maladie suggère qu'il s'agit d'un défaut acquis qui pourrait être secondaire à l'hyperglycémie. La réduction de l'activité tyrosine-kinase est liée à des phosphorylations multiples au niveau des sérines et thréonines de la sous-unité  $\beta$  du récepteur par des protéines kinase C (PKC) [15]. Il a d'ailleurs été démontré que plusieurs isoformes de la PKC sont chroniquement activées chez des sujets insulinorésistants et que l'inhibition pharmacologique de cette molécule ou la réduction de son expression améliore la sensibilité à l'insuline et augmentent l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline. Il y a donc formation d'un cercle vicieux, puisque l'hyperglycémie aggrave l'insulinorésistance. Plusieurs protéines tyrosine-phosphatases (PTP) ont aussi la capacité de déphosphoryler le récepteur à l'insuline, réduisant ainsi son activité tyrosine-kinase et l'action de l'insuline [15].

L'insulinorésistance peut être renforcée par l'obésité, probablement par la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF- $\alpha$ , qui va induire une phosphorylation des résidus sérines de l'IRS-1 mais sans intervention de la protéine kinase C. Cette phosphorylation s'oppose à celle des résidus tyrosine obtenus par le récepteur insulinique et interfère donc avec sa voie de signalisation [15].

### 5.1.2. Défaut de transport et d'oxydation du glucose

Une situation hyperglycémique augmente l'insulinorésistance musculaire et adipeuse. Cet effet est dû à une diminution de la translocation des transporteurs du glucose GLUT4 et GLUT1 entre les microsomes de faible densité du compartiment intracellulaire et la membrane. Ceci est la conséquence d'une suractivation du métabolisme du glucose, et en particulier de la voie conduisant à la synthèse des hexosamines, qui ne concerne pourtant que 2 à 3 % du glucose entrant dans les cellules [15].

La phosphorylation du glucose est également diminuée de 60% dans le muscle des sujets diabétiques. L'activité de l'hexokinase II, isoforme spécifique du muscle, est diminuée dans le muscle du patient diabétique et ne répond plus à la stimulation par l'insuline [16]. Les défauts de transport et de phosphorylation du glucose sont aussi retrouvés chez les descendants des sujets diabétiques, suggérant que ces défauts sont présents avant l'apparition du DNID.

Chez les sujets diabétiques, la synthèse de glycogène musculaire en réponse à l'insuline est réduite. La glycogène synthase est normalement activée par l'insuline par un mécanisme impliquant une déphosphorylation catalysée par la glycogène synthase phosphatase. Les patients diabétiques présentent un défaut d'activation de la glycogène synthase musculaire qui pourrait résulter d'une diminution de l'activité de la glycogène synthase phosphatase.

### 5.1.3. Lipotoxicité

Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres (AGL) qui exercent à différents niveaux, en particulier musculaire et hépatique, un effet « toxique », dit « lipotoxicité » (figure 5).

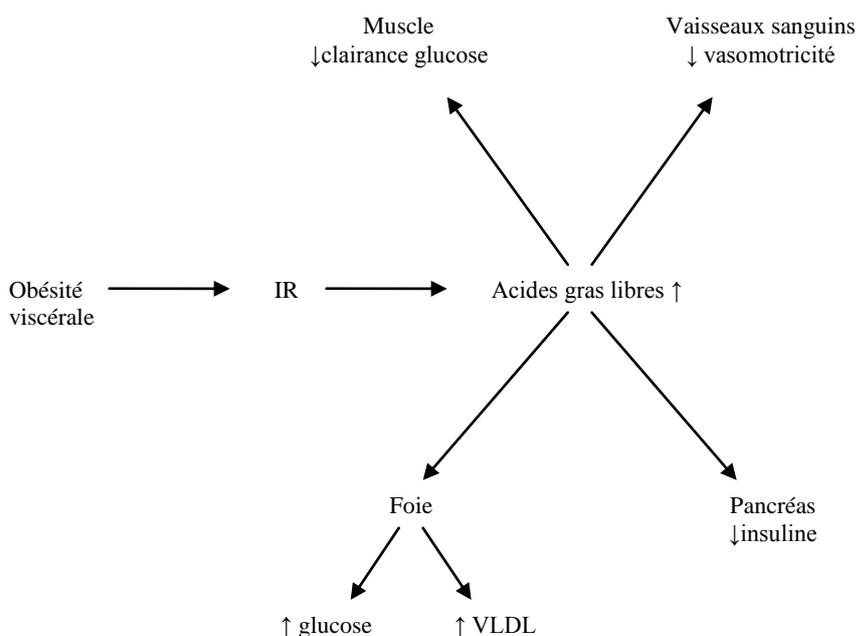
En termes de glycémie, cette lipotoxicité est associée à une diminution de la captation périphérique de glucose. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production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

La lipotoxicité est encore associée à une augmentation de la production hépatique de glucose. Les sujets diabétiques ou intolérants au glucose ont une production hépatique de glucose augmentée en période post-prandiale mais aussi à jeun du fait de la disparition de l'effet inhibiteur des faibles concentrations d'insuline. L'hyperproduction de glucose par le foie des sujets diabétiques résulte principalement de l'augmentation de la néoglucogenèse hépatique, favorisée par l'oxydation des acides gras libres fournissant les cofacteurs indispensables à la néoglucogenèse (adénosine triphosphate (ATP), acétyl-CoA, nicotinamide adénine dinucléotide réduit) [17]. En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie.

En termes de lipides, l'apport excessif d'AGL au foie favorise principalement une synthèse de VLDL, riches en triglycérides et Apo-B, couplée secondairement à une diminution des taux de HDL-cholestérol et à une synthèse de particules petites et denses de LDL-cholestérol [1].

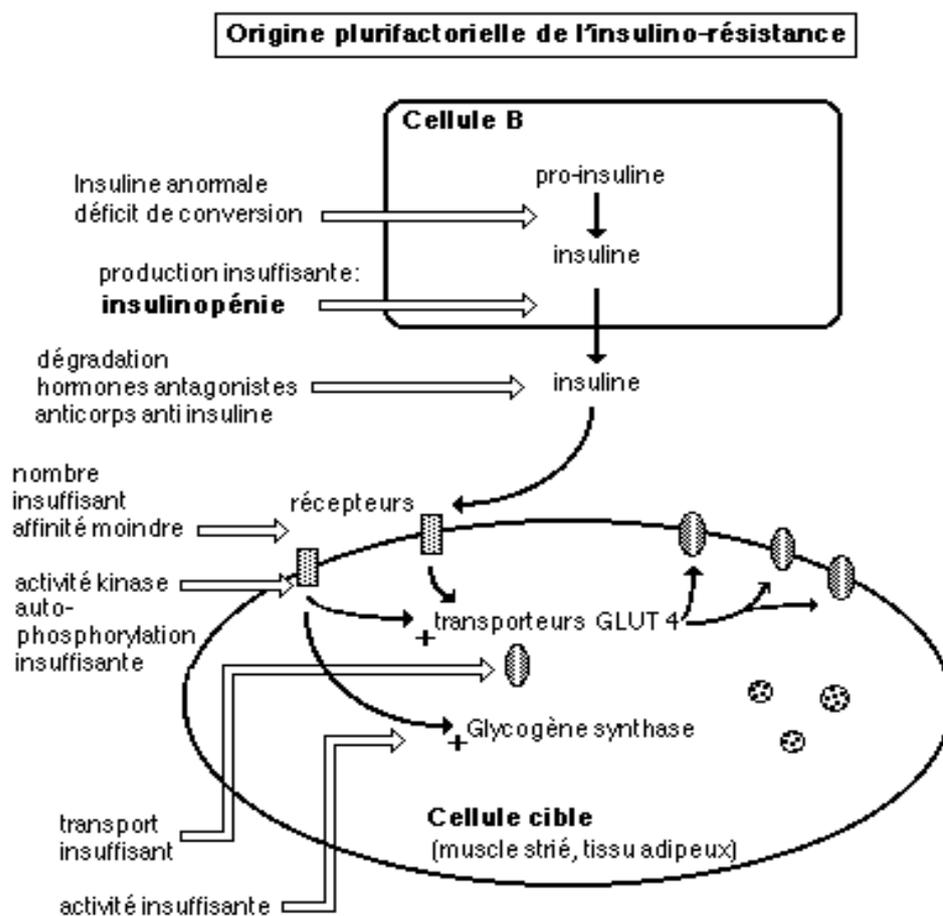
Ces données soulignent le rôle majeur longtemps sous-estimé du tissu adipeux dans l'insulinorésistance et par la suite dans le diabète de type 2.

**Figure 5 : Lipotoxicité et conséquences [1]**



L'insulinorésistance se révèle donc être un phénomène extrêmement commun, lié dans une certaine mesure à l'âge et qui est utilisé physiologiquement pour réguler l'efficacité des récepteurs insuliniques. Ce mécanisme exacerbé chez le diabétique de type 2 s'exprime au niveau moléculaire par des phosphorylations activant ou inhibant les voies de signalisation de l'insuline qui sont liées à la disponibilité locale intracellulaire de l'ATP. Les différents indices recueillis indiquent que l'insulinorésistance se développe bien en aval de l'état diabétique dont il constitue un excellent prédicteur.

**Figure 6 : Origine plurifactorielle de l'insulino-résistance [15]**



## 5.2. INSULINODEFICIENCE

### 5.2.1. Anomalies de l'insulinosécrétion

Dans la genèse d'un prédiabète et d'un diabète de type 2 intervient de façon forte, à côté de l'insulinorésistance, une diminution relative ou absolue de l'insulinosécrétion par les cellules  $\beta$  du pancréas. Ces perturbations sont génétiquement prédéterminées et surviennent déjà très tôt dans l'histoire naturelle de l'insulinorésistance vers le prédiabète ou le diabète [1]. Ces anomalies sont de plusieurs types : anomalies qualitatives et quantitatives, anomalies de la cinétique, anomalies de la pulsativité et anomalies évolutives.

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule  $\beta$  pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Il existe chez tous les patients diabétique de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant comme conséquences principales d'une part la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%), et d'autre part l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques peu actifs (> 15%) [18].

On constate aussi dans le diabète de type 2 des anomalies de cinétique de sécrétion en réponse à l'hyperglycémie. Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule  $\beta$  pancréatique. La réponse insulinique à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases : une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus et une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes. Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule  $\beta$  est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (mais inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie [18].

Une autre anomalie constatée concerne la pulsatilité de la sécrétion d'insuline. Chez les non-diabétiques, l'insuline, comme la plupart des hormones, est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics de périodicité comprise entre 10 et 15 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes, de périodicité comprise entre 60 et 120 minutes [19].

Chez le sujet diabétique de type 2, une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline est présente. Cette anomalie apparaît précocement dans l'évolution du diabète de type 2, car elle est déjà présente au stade de l'intolérance au glucose et chez des parents au premier degré de diabète de type 2 encore normoglycémiques.

Une dernière caractéristique de l'insulinosécrétion des diabètes de type 2 est sa réduction progressive avec le temps, et son tarissement programmé. Des études longitudinales ont montré une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité restait stable. L'UKPDS indique que la capacité résiduelle d'insulinosécrétion de diabète de type 2 soumis au régime seul, déjà réduite de 50 % à l'entrée dans l'étude, s'abaisse encore de 15 % après une durée de suivi de 6 ans [20].

### **5.2.2. Anomalies conduisant à l'altération des cellules $\beta$**

En conditions physiologiques, la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans est régulée par la concentration plasmatique de glucose. Dans le diabète de type 2, les mécanismes proposés pour expliquer la réduction progressive de l'insulinosécrétion sont nombreux. L'effet néfaste qu'exerce l'hyperglycémie elle-même sur les cellules  $\beta$  a été très largement décrit et qualifié de glucotoxicité. *In vivo*, on constate en effet que la normalisation de l'équilibre glycémique, grâce au régime alimentaire, aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline exogène, améliore la sécrétion endogène d'insuline [21]. Cette hypothèse est confirmée *in vitro* par des études démontrant l'altération de la fonction d'îlots isolés exposés à des concentrations élevées de glucose [22]. Les modifications observées sont les mêmes que dans le DNID : disparition de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, diminution de la quantité d'insuline intra-cellulaire et augmentation du rapport proinsuline/insuline sécrété. L'insulinopénie qui résulte de la glucotoxicité majeure l'hyperglycémie, créant ainsi un cercle vicieux.

Plus récemment, plusieurs études ont démontré un effet complexe des acides gras libres sur la fonction des cellules  $\beta$  et la sécrétion d'insuline. Ainsi, l'exposition chronique de la cellule  $\beta$  à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants [23] altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose. Ces études convergentes plaident en faveur d'un rôle majeur de la lipotoxicité dans la carence insulinosécrétoire observée dans le diabète de type 2.

D'autres anomalies concourent à l'altération de cette régulation comme la présence chez le diabétique de type 2 de dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans. L'amyline est un peptide de 37 acides aminés produit par les cellules  $\beta$ , mis en réserve dans les granules et co-sécrété avec l'insuline. Dans le DNID, l'amyline a tendance à s'accumuler au niveau extracellulaire, à proximité des cellules  $\beta$ . Ces dépôts d'amyline semblent avoir un effet pathologique sur l'insulinosécrétion puisqu'une étude réalisée sur le singe montre que leur apparition précède de peu l'intolérance au glucose et que leur étendue est proportionnelle à la sévérité du diabète. *In vitro*, des concentrations pharmacologiques d'amyline inhibent la sécrétion d'insuline d'îlots de rat isolés, toutefois cet effet n'a pu être retrouvé à concentration physiologique [21]. Enfin, une diminution modeste de la masse des cellules  $\beta$  est observée chez le patient diabétique.

## **VI. EVOLUTION DE LA MALADIE**

La gravité d'un diabète est liée entre autres à la sévérité des complications chroniques qui peuvent lui être associées après quelques années d'évolution. Les complications du diabète sont de deux types, microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (macroangiopathie).

L'hyperglycémie chronique joue dans leur genèse le rôle essentiel. L'hypertension artérielle et/ou la dyslipidémie sont des « complices » qui favorisent leur développement, en particulier celui de la macroangiopathie [1].

### **6.1. PATHOGENIE : L'HYPERGLYCEMIE**

#### **6.1.1. Evidences épidémiologiques**

De nombreuses études ont montré que les complications chroniques du diabète menacent les patients après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée. En corollaire, d'autres travaux prouvent qu'un excellent contrôle glycémique dès le diagnostic prévient – ou retarde – leur développement. C'est le cas, aux Etats-Unis, de la DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Cette étude qui avait inclus 1441 patients diabétiques de type 1, âgés de 13 à 39 ans, avait démontré, après sept années de suivi, une diminution d'environ 50% des complications neurologiques et microvasculaires chez les malades ayant bénéficié d'un traitement insulinique intensif (HbA1c : 7,1 %, médiane) par rapport à ceux traités plus conventionnellement (HbA1c : 9,0 %, médiane) (Tableau 4).

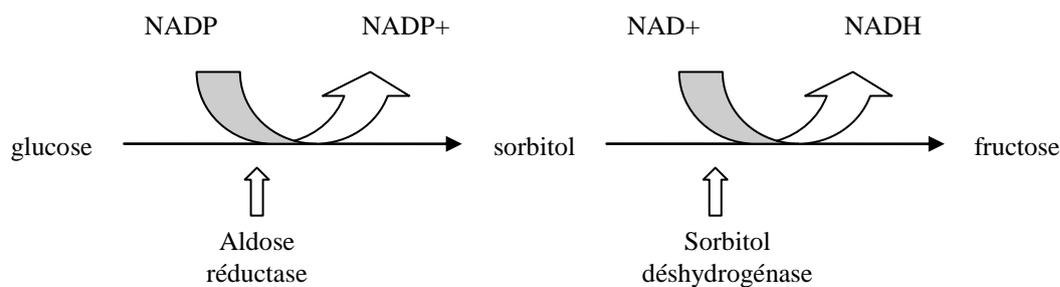
Tableau 4 : Diabetes Control and Complications Trial [24]

				Traitement	
		Conventionnel		Optimisé	
Glycémie (mg/dl)*		213 ± 55		155 ± 30	
HbA1c (%)**		8,9		7,1	
Neuropathie				-60%	
Rétinopathie	simple			-63%	
	sévère			-47%	
Néphropathie	débutante			-39%	
	clinique			-54%	
* moyenne, ** médiane					

### 6.1.2. Mécanismes lésionnels

L'histoire naturelle des complications passe d'un stade d'anomalies « fonctionnelles », réversibles par un bon contrôle glycémique, à un état de « lésions structurales », irréversibles. Le cas de la néphropathie, qui évolue de la micro-albuminurie (réversible) à une insuffisance rénale (irréversible) est, à cet égard, exemplaire. L'hyperglycémie chronique est responsable du développement de ces complications fonctionnelles et structurales par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes physiopathologiques complexes.

L'hyperglycémie amène au sein des cellules nerveuses, rétiniennes et glomérulaires, un *hyperfonctionnement de la voie des polyols*. Celle-ci induit une transformation du glucose en sorbitol par l'aldose-réductase (et consommation de NADPH [nicotinamide adénine dinucléotide phosphate]), puis de sorbitol en fructose par la sorbitol-déshydrogénase (et consommation de NAD) (Figure 7). La toxicité de cet axe est liée à l'effet hyperosmolaire du sorbitol et à une diminution parallèle du taux de NADPH, qui empêche la régénération de glutathion réduit, dont le rôle antioxydant est établi. Par ailleurs, l'augmentation intracellulaire du rapport NADH/NAD, en inhibant la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), bloque la glycolyse, ce qui provoque une accumulation en amont de substrats glucidiques non dégradés qui seront consommés dans des voies métaboliques alternes et pathogènes.



**Figure 7 : Voie des polyols [1]**

L'hyperglycémie provoque également une *glycation non-enzymatique des protéines* avec formation de produits de glycation avancés (AGE pour *advanced glycation end products*). Après formation d'un complexe protéines-glucose de type aldimine (réversible), puis cétoamine (peu réversible), les protéines glycatées « s'amarrent » pour former des AGE (irréversible). Ceux-ci s'accumulent dans certains tissus et en « chélatant » d'autres protéines (par exemple les lipoprotéines) en modifient la structure et la fonction. Les AGE tamponnent aussi l'oxyde nitrique (NO) dont l'effet vasodilatateur est ainsi neutralisé. Enfin, une liaison à leurs récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales et les macrophages induit une formation de radicaux libres, de cytokines proinflammatoires et de facteurs de croissance (IGF-I, VEGF).

La troisième voie est celle de l'activation de la protéine-kinase C (PKC), par l'intermédiaire d'une augmentation du diacyl-glycérol. Cette activation a comme conséquence principale une réduction du flux vasculaire (par diminution de production de NO et augmentation de l'endothéline), en particulier au niveau rétinien et glomérulaire, couplée à une hyperperméabilité ainsi qu'à une production excessive de protéines matricielles. L'activation de la PKC a aussi été impliquée dans la surexpression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) (ce qui contribue au phénomène d'hypercoagulabilité) et de NFκB (un facteur de transcription favorisant la synthèse de cytokines proinflammatoires et de facteurs de croissance).

L'hyperglycémie est encore lésionnelle par la *voie des hexosamines*. Elle aboutit également à une modification de PAI-1 et de NFκB.

L'hyperglycémie par elle-même stimule encore la production débridée de *radicaux libres* par les mitochondries.

En pratique, la production à plusieurs niveaux de radicaux libres, et le stress oxydatif qui s'ensuit, amène une fragilisation cellulaire ainsi qu'un blocage de GADPH. S'y associent des vices hémodynamiques et/ou des anomalies des tissus de soutien (membranes basales, matrices extracellulaires) induits par les AGE ainsi que par une palette de cytokines et/ou facteurs de croissances en excès. C'est l'ensemble de ces perturbations qui sous-entend le développement des complications vasculaires et neurologiques [1].

## **6.2. COMPLICATIONS MICROVASCULAIRES**

Les complications microvasculaires, les plus spécifiques, touchent la rétine, le rein et le nerf périphérique. La durée d'exposition à l'hyperglycémie en est le déterminant principal ; l'hypertension artérielle a un effet potentialisateur sur les atteintes rétiniennes et rénales et l'alcoolisme sur la neuropathie périphérique.

### **6.2.1. La rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie avec atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens. C'est la complication oculaire la plus grave du diabète ; elle reste, dans les pays industrialisés, une des premières causes de cécité. La rétinopathie se développe habituellement après 5 à 10 années d'évolution du diabète. En France, 35 à 40 % des personnes diabétiques sont atteintes d'une rétinopathie, soit environ 800 000 personnes [25]. Parmi eux, 2 % perdent la vue et 10 % sont malvoyants.

Les éléments qui conditionnent le développement d'une rétinopathie sont la durée du diabète et le mauvais équilibre glycémique, mais également l'hypertension artérielle, l'association à une pathologie rénale et le tabagisme [26]. L'environnement hormonal de la puberté ou de la grossesse tend parfois à l'aggraver.

Au début, la rétinopathie ne s'accompagne souvent d'aucun symptôme visuel. Avec la progression de la maladie, un œdème maculaire peut être à l'origine d'une diminution de l'acuité visuelle. Il s'agit d'une accumulation de liquide au niveau de la macula. A un stade

ultérieur, la vision peut devenir trouble et le champ visuel peut être parsemé de taches noires ou de points lumineux [27].

**Figure 8 : Vision d'une personne atteinte de rétinopathie diabétique [28]**



La maladie se caractérise par une dilatation des vaisseaux ainsi que par quelques micro-anévrismes apparaissant comme de minuscules points rouges à l'examen du fond d'œil. De petites hémorragies au niveau de la rétine sont également observées [27]. C'est la *rétinopathie non proliférante*. Avec le temps, les micro-anévrismes et les hémorragies deviennent de plus en plus fréquents. La rétine est aussi de moins en moins approvisionnée en oxygène et en nutriments. En compensation, de nouveaux vaisseaux se forment à la surface de la rétine (néovascularisation) et on aboutit à la *rétinopathie proliférante* (figure 9). Les nouveaux petits vaisseaux qui se sont formés risquent de se rompre et de provoquer une hémorragie dans l'œil, que l'on appelle hémorragie intra-vitréenne. Dans les cas extrême, un décollement de la rétine peut se produire [27]. Lorsque du sang ou du liquide s'accumulent dans la macula en raison de la perméabilité des vaisseaux qui les transportent, on parle d'*œdème maculaire*. Au fil du temps, l'œdème provoque des lésions des cellules visuelles et une baisse de la vision.

En général, l'évolution de la rétinopathie est lente et progressive. En cas d'œdème maculaire, le patient voit sa vision diminuer progressivement. Néanmoins, pour les personnes victimes d'une hémorragie intra-vitréenne ou de décollement de la rétine, la perte de la vision peut être brutale.

**Figure 9 : Fond d'œil de rétinopathie diabétique [29]**



Rétinopathie diabétique non proliférante



Rétinopathie diabétique proliférante

Le traitement de la rétinopathie est d'abord préventif et repose avant tout sur le bon équilibre du diabète. Ainsi, un bon contrôle de la glycémie permet de réduire la fréquence et la progression de la rétinopathie diabétique [30]. Il consiste également à faire examiner annuellement le fond d'œil du malade (après dilatation pupillaire) par un ophtalmologue. C'est lui qui propose de réaliser si nécessaire une angiographie à la fluorescéine qui permettra de dépister des lésions précoces (hyperperméabilité, occlusions, œdème maculaire focal) et de mieux analyser le nombre et la topographie des microanévrismes. Le contrôle des autres facteurs de risque, en particulier de l'hypertension artérielle, est indispensable.

Le traitement curatif repose sur la photocoagulation panrétinienne (PPR) au laser. C'est une technique qui peut être utilisée en cas de rétinopathie proliférante dans le but d'éliminer les nouveaux vaisseaux qui se sont formés sur la rétine périphérique. Ce traitement nécessite 6 à 8 séances, à intervalles variables en fonction de la gravité de la rétinopathie et la présence d'un œdème maculaire [30]. Ce traitement très efficace, qui permet d'obtenir une régression des nouveaux vaisseaux dans 90 % des cas [30], comporte néanmoins quelques inconvénients liés à la destruction de la rétine périphérique. Ainsi, il peut donner lieu à une réduction du champ visuel, être à l'origine d'une mauvaise vision la nuit ou entraîner la survenue ou l'aggravation d'un œdème maculaire [25]. Un traitement par laser est également indiqué pour les personnes atteintes d'œdème maculaire [25]. Dans ce cas, les rayons laser ciblent la zone de la macula dans le but de détruire les anomalies responsables de l'œdème.

Le traitement chirurgical (la vitrectomie) est réservé aux personnes atteintes d'une hémorragie intra-vitréenne ou d'un décollement de la rétine. Cette intervention vise à retirer le sang présent dans l'œil, à détruire les nouveaux vaisseaux et si nécessaire à recoller la rétine.

## 6.2.2. La néphropathie

La néphropathie diabétique est une des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète sucré, qui fait craindre l'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Elle concerne à la fois le diabète de type 1 et de type 2, mais l'évolution de la maladie est sensiblement différente dans ces deux cas : le diabète de type 1 fait redouter l'insuffisance rénale en premier lieu, alors que la néphropathie diabétique du type 2 a surtout un mauvais pronostic cardio-vasculaire.

Après 20 à 25 années d'évolution, 20 % à 30 % environ des patients diabétiques de types 1 et 2 auront développé une néphropathie clinique [1]. En France, le diabète représente environ 15 % des causes de mise en dialyse [31].

Le dépistage repose sur le dosage annuel de la microalbuminurie dans les urines de 24 heures : on mesure la masse d'albumine excrétée par les reins au cours d'une journée, qui est normalement nulle mais dont la présence témoigne d'anomalies de la filtration glomérulaire. La microalbuminurie devient pathologique à partir de 30mg/jour, au-delà de 300mg/jour on parle de protéinurie.

La classification de Mørgensen décrit l'évolution successive de la maladie d'un point de vue histologique et biologique :

**Stade 1 : hyperfiltration glomérulaire** : le débit de filtration glomérulaire est augmenté de plus de 20%, associé à une augmentation de la taille des reins. Il n'y a à ce stade ni microalbuminurie, ni symptôme.

**Stade 2 : lésions histologiques minimales** : la membrane basale est épaissie, ainsi que les artérioles afférentes et efférentes au glomérule. Il existe une microalbuminurie intermittente.

**Stade 3 : néphropathie incipiens** : la microalbuminurie devient permanente : c'est le premier stade décelable de la maladie. Il évolue vers le stade 4 en 5 à 10 ans.

**Stade 4 : néphropathie avérée** : il existe une protéinurie permanente avec lésions glomérulaires (glomérulosclérose diabétique). Le risque majeur est l'évolution vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale terminale, atteinte en 5 à 10 ans, le plus souvent chez le diabétique de type 1.

**Stade 5 : insuffisance rénale terminale** nécessitant dialyse ou transplantation rénale.

Le traitement préventif est basé sur un contrôle glycémique et tensionnel adéquat dès le début du diabète.

Le traitement curatif repose d'une part sur l'optimisation glycémique, surtout efficace au cours des premiers stades de la néphropathie. Elle stabilise ou réduit la microalbuminurie et ralentit l'augmentation d'une macroprotéinurie. Par contre, elle ne permet pas à elle seule de freiner l'aggravation d'une insuffisance rénale terminale.

D'autre part, le traitement de l'hypertension artérielle reste indispensable. On utilisera principalement un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) pour ses effets hypotenseur « systémique » et néphroprotecteur. L'objectif tensionnel est de 125/75 mmHg.

Enfin, un régime hypoprotidique est instauré. La restriction protéique (0,6 g/kg/j) réduit l'albuminurie et la protéinurie, et retarde la dégradation de la fonction rénale en modifiant l'hémodynamique rénale.

En cas d'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse est généralement initiée lorsque la clairance de la créatinine est de 10 à 15 ml par minute.

Dans le diabète de type 2, il faudra également lutter contre les facteurs de risques cardiovasculaires : tabagisme, obésité, sédentarité, hyperlipidémie.

### **6.2.3. La neuropathie**

La neuropathie diabétique est définie par l'atteinte du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et du système nerveux autonome (neuropathie autonome ou végétative). Elle est classiquement la plus précoce des complications chroniques. Extrêmement fréquente, la maladie touche 20 à 30 % des sujets diabétiques type 2 et jusque 60 % des sujets diabétiques type 1.

La **neuropathie périphérique** est la plus fréquente des neuropathies diabétiques. Elle est symétrique, le plus souvent localisée à l'extrémité des membres inférieurs et parfois aux mains. Sa *prédominance sensitive* est habituelle. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type A $\alpha$  et  $\beta$  (responsables entre autres de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres finement myélinisées ou non-myélinisées A $\delta$  et C (responsables de la

sensibilité thermo-algésique). Il résulte donc de ces lésions d'importants troubles de la sensibilité avec éventuellement hypoesthésie (ou anesthésie) aux conséquences parfois dramatiques (non perception de brûlures ; enclouage accidentel). A côté de ces anomalies, les patients se plaignent de paresthésies, dysesthésies (brûlures) ou douleurs, d'intensité variable, qui empêchent parfois le sommeil. Au niveau des mains, le diabétique a l'impression de porter des gants.

La neuropathie à *prédominance motrice* (grosses fibres myélinisées A $\alpha$ ) est plus rare. Il existe alors une diminution de la force musculaire. Elle se marque aux pieds par une atrophie des muscles interosseux avec rétraction tendineuse, « orteils en marteau » et déformations de la voûte plantaire et/ou, aux mains, par une diminution de la force de préhension.

La **neuropathie autonome**, encore appelée dysautonomie diabétique, a des répercussions multiples dont les plus évidentes atteignent les systèmes cardio-vasculaire, digestif et urogénital.

La *neuropathie autonome cardiaque* est liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique qui se traduit par une tachycardie de repos avec perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort. Plus tard, le cœur se ralentit du fait d'une atteinte sympathique. On note alors surtout une hypotension orthostatique et une asthénie marquée. L'interrogatoire retrouve souvent des étourdissements avec trou noir et troubles visuels, voire des syncopes. Il existe, à ce stade, un risque accru en cas d'anesthésie générale [32].

La *neuropathie digestive* est marquée principalement par une gastroparésie avec ralentissement du péristaltisme, dilatation gastrique et stase du bol alimentaire induisant vomissements et intolérance alimentaire, et par une entéropathie diabétique caractérisée par la présence de diarrhées nocturnes de type motrice ou au contraire de constipation opiniâtre par atonie colique [32].

La *neuropathie génito-urinaire* se traduit par une perte de la sensation de plénitude vésicale, une diminution de la perception du besoin d'uriner avec rétention urinaire et miction par rengorgement. La stase vésicale favorise l'apparition d'infections urinaires itératives vésicales, puis rénales en raison des reflux [32]. On note également chez plus de 50 % des diabétiques une dysfonction érectile.

### 6.3. COMPLICATIONS MACROVASCULAIRES

Les principales formes de macroangiopathie (athéromatose) sont l'atteinte coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite des membres inférieurs. La macroangiopathie est une complication très fréquente du diabète de type 1 et surtout du diabète de type 2, en particulier dans le cadre d'un syndrome métabolique. Elle est d'ailleurs la première cause de mortalité des diabétiques de type 2.

Le risque de maladies cardiovasculaires est de 2 à 3 fois plus élevé chez les diabétiques que dans l'ensemble de la population [5]. L'atteinte des artères coronaires est corrélée à l'ancienneté du diabète mais surtout à l'équilibre du diabète. En effet, un diabétique mal équilibré présente un risque beaucoup plus important de développer à terme une maladie coronaire qu'un diabétique parfaitement équilibré.

Cette atteinte coronaire est due à une athérosclérose et peut s'exprimer sous la forme d'angine de poitrine (angor) et parfois d'infarctus du myocarde. Cette athérosclérose est engendrée par l'hyperglycémie chronique, mais peut aussi être aggravée si des facteurs comme le tabagisme, des troubles lipidiques ou une hypertension sont associés. La manifestation la plus courante est la douleur angineuse. Cependant, elle est parfois atténuée, voire absente en raison d'une neuropathie autonome. Le pronostic est habituellement plus sombre, la mortalité est deux à trois fois plus élevée qu'en l'absence de diabète [1].

L'atteinte des artères cérébrales peut être responsable d'accident vasculaire cérébral (AVC), qui est aussi deux à quatre fois plus fréquent chez le diabétique. Les facteurs de risque sont identiques à ceux de la macroangiopathie coronaire [1].

Enfin, l'artérite des membres inférieurs est six à vingt fois plus fréquente chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Les lésions, quoiqu'étendues, sont plus volontiers distales et prédominent sur les artères de moyen calibre.

## 6.4. LE PIED DIABETIQUE

Les troubles trophiques des pieds chez le diabétique sont la conséquence d'une neuropathie, d'une artériopathie et d'une infection favorisée avec risque d'extension vers l'os.

L'atteinte neurologique du pied est la conséquence des neuropathies sensitivo-motrices et autonomes. A l'examen, on constate un pied chaud et œdématié avec anhydrose et parésie musculaire. Il s'ensuit des déformations structurales (pied-plat, orteils en marteau) avec redistribution pathologique des points de pression et formation à ce niveau de zones d'hyperkératose avec risque d'ulcères de friction (non ressentis). C'est là aussi qu'apparaît le mal perforant plantaire, lésion « à l'emporte-pièce », indolore, de taille et de profondeur variables, qui constitue une porte ouverte aux infections.

**Figure 10 : Mal perforant plantaire [33]**



L'artérite assombrit le pronostic du pied diabétique, elle entraîne une mauvaise circulation sanguine et un retard de cicatrisation. En cas d'atteinte vasculaire sévère, on observe des ulcères vasculaires parfois très douloureux ou d'une gangrène. On aura alors recours à l'amputation chez 5 à 10 % des diabétiques.

*Figure 11 : Gangrène chez un diabétique [34]*



*Figure 12 : Amputation chez un diabétique [35]*



Une **prévention** est donc **essentielle**, tant pour éviter l'apparition d'une plaie, que pour limiter l'amputation lorsque malheureusement cela est nécessaire : prévention des nombreux traumatismes mêmes les plus minimes (notamment par les chaussures), entraînement à une hygiène quotidienne efficace, consultation rapide même pour des petits signes d'apparence bénigne.

Tableau 5 – Traitement préventif du pied diabétique à risque [1]

- 1) Eviter de marcher pieds nus
- 2) Inspecter quotidiennement
- 3) Laver (tous les jours) à l'eau tiède ( $T^{\circ} < 37^{\circ}C$ ) et sécher soigneusement, y compris entre les orteils
- 4) Gommer prudemment l'hyperkératose (après le bain) avec une pierre ponce
- 5) Appliquer un corps gras (lanoline-vaseline) sur les talons et les plantes pour la nuit et du talc entre les orteils le jour
- 6) Garder les ongles suffisamment longs et droits ; limer plutôt que couper
- 7) Etre attentif aux chaussures (à talons plats et bouts larges) et contrôler leur revêtement intérieur. Porter une semelle orthopédique faite sur mesure (pour soulager les points de pression anormaux)
- 8) Eviter les chaussettes serrantes
- 9) Bannir les coricides et le sparadrap appliqué directement sur la peau. Le pédicure doit être expérimenté
- 10) Signaler immédiatement une lésion et/ou une coloration suspecte au médecin et traiter sans délai toute infection

Tableau 6 – Traitement médical du pied diabétique [1]

- 1) Délimiter l'extension de la lésion
- 2) Réaliser un état des lieux neurovasculaire et prélever les frottis
- 3) Nettoyer, débrider et drainer (chirurgicalement si nécessaire)
- 4) Gommer l'hyperkératose périlésionnelle
- 5) Antibiothérapie par voie générale (si infection)
- 6) Héparine
- 7) Repos complet pour éviter les appuis
- 8) Soins locaux quotidiens (en fonction des lésions)
- 9) Equilibrer le diabète
- 10) Situer son approche dans le cadre d'une clinique multidisciplinaire

**Tableau 7 : Objectifs idéaux du traitement du diabète de type 2 (d'après HAS) [36]**

**La prévention et le traitement de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétiques reposent sur :**

- 1) Des mesures hygiéno-diététiques, l'exercice physique, une perte de poids
- 2) **La recherche de la normalisation glycémique** définie par une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6,5 % (pour une norme du sujet sain allant jusqu' à 5,5 ou 6 %)
- 3) **Une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque :**
  - **Pression Artérielle** : contrôle tensionnel strict < **130 /80 mmHg**
  - **Lipides : cibles pour le LDL-cholestérol graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :**
    - **LDL- cholestérol < 1.9 g/l** n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de microangiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans
    - **LDL- cholestérol < 1.6 g/l** chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel
    - **LDL- cholestérol < 1.3 g/l** chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis **moins de 10 ans**.
    - **LDL- cholestérol < 1 g/l** chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : soit ayant une atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min), soit un diabète évoluant depuis **plus de 10 ans** et au moins deux facteurs de risque additionnels
  - **Arrêt du tabac**

Facteurs de risque =

- 1) Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
  - *Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin*
  - *infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin*
- 2) Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
- 3) Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- 4) Hypertension artérielle permanente traitée ou non
- 5) HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
- 6) Microalbuminurie (>30 mg/24 heures)
- 7) Age : homme de 50 ans ou plus, femme de 60 ans ou plus

Facteur protecteur HDL-cholestérol  $\geq$  0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Les objectifs du traitement doivent être individualisés pour chaque malade. Les objectifs "idéaux", **en particulier** ceux concernant le **contrôle glycémique**, déclinés ci-dessus seront à moduler en fonction :

- de l'âge physiologique de chaque sujet
- de l'ancienneté du diabète
- des comorbidités
- de l'adhésion au traitement et du degré de participation du patient dans la prise en charge globale de sa maladie
- à réserver aux patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des complications de micro et macroangiopathie.

## VII. TRAITEMENTS ACTUELS

La prise en charge du diabète de type 2 comprend le suivi de règles hygiéno-diététiques et l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le but du traitement est d'éviter l'apparition à long terme des complications du diabète. Outre l'hyperglycémie, le traitement doit viser les autres dysfonctionnements fréquents dans le DNID telles les dyslipidémies, l'hypertension ou l'obésité ayant une influence importante sur la mortalité.

*Tableau 7 : Objectifs idéaux du traitement du diabète de type 2 (d'après HAS) [36]*

### 7.1. PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). **La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète de type 2.**

L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien (marche d'un pas soutenu plutôt que voiture, escalier plutôt qu'ascenseur,...) et autant que possible repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient. Cette activité physique augmente la sensibilité à l'insuline, et ce indépendamment de la perte de poids, et à long terme va aussi participer à la réduction de l'obésité, surtout au niveau abdominal, elle-même reconnue comme un facteur clé de l'insulinorésistance.

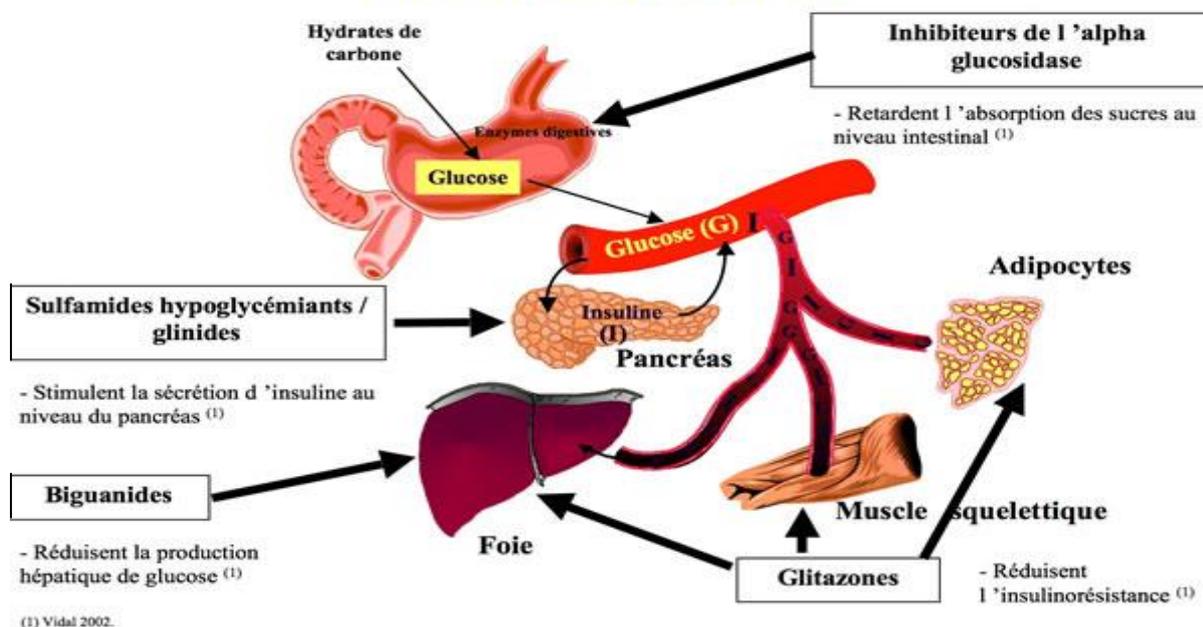
L'apport calorique dépend de 4 paramètres : l'âge, le sexe, l'activité physique et le poids corporel. Si le sujet est en surpoids, l'apport calorique doit être réduit, d'autant qu'il est à l'heure actuelle connu que la restriction calorique améliore l'efficacité de l'insuline, tout au moins à court terme. L'alimentation doit être équilibrée entre les différents nutriments selon la répartition des recommandations internationales : 50 à 60 % des calories sous forme de glucides, moins de 30 % sous forme de lipides et le reste sous forme de protéines. Autant que possible, il faudra conseiller une alimentation riche en carbohydrates complexes et en fibres alimentaires, limiter les protéines et l'apport sodé pour protéger la fonction rénale surtout chez le sujet albuminurique, réduire les apports en graisses saturées et en cholestérol et favoriser la consommation de graisses mono et poly-insaturées. Les consommations d'alcool et de tabac,

facteurs de risque cardiovasculaire, doivent être arrêtées ou réduites. L'obstacle majeur est le manque de compliance. Des programmes trop contraignants au niveau alimentaire ou physique aboutissent souvent à un abandon du traitement par le patient. Les programmes doivent donc être adaptés individuellement en fonction des capacités physiques et de la compliance du sujet. L'éducation thérapeutique est un volet fondamental de la prise en charge de tout patient diabétique. Elle doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète par des professionnels médecins ou paramédicaux (diététicienne, infirmière, éducateur médico-sportif, psychologue) formés à cette activité.

## 7.2. LES MEDICAMENTS DESTINES A NORMALISER LA GLYCEMIE

Les mécanismes à l'origine des anomalies de la régulation glycémique étant multiples et associés à des degrés divers, la réponse thérapeutique ne peut être univoque, à la fois entre les différents patients et dans le temps aux différents stades de la maladie. L'arsenal thérapeutique, longtemps resté insuffisant, regroupe aujourd'hui des classes médicamenteuses actives aussi bien sur l'insulinosécrétion, la néoglucogénèse hépatique et la vitesse d'absorption digestive des glucides. L'approche pharmacologique fait le plus souvent appel à des associations de médicaments en raison de leur mode d'action différents et complémentaires [37].

### Mécanismes d'action des différents antidiabétiques oraux



### 7.2.1. La Metformine

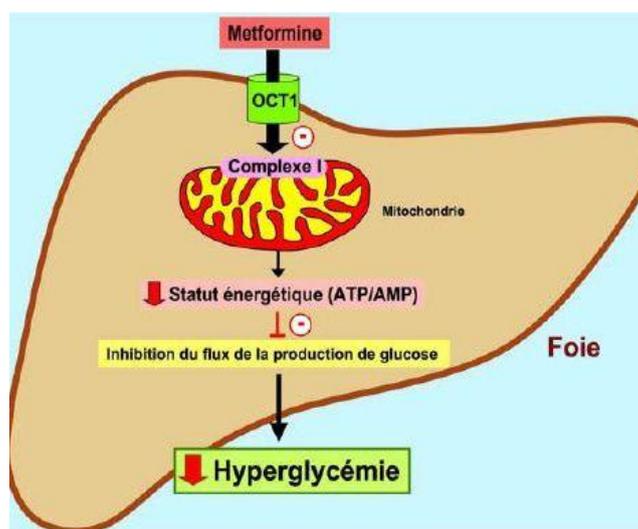
La metformine (diméthylbiguanide) est utilisée depuis 1957 comme agent antidiabétique. Les autres biguanides (phenformine) ne sont plus commercialisés.

L'absorption intestinale de la metformine est incomplète, concernant 70 à 80 % de la dose ingérée. La metformine se distribue rapidement dans son espace de diffusion et s'accumule dans le tube digestif, les glandes salivaires et le rein. La metformine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée par voie rénale sous forme inchangée. Les biguanides sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement [38].

Le mécanisme d'action de la metformine, longtemps incertain, vient d'être élucidé par une équipe de chercheurs français en 2010. Ils ont montré que le médicament inhibe la production de glucose hépatique par un mécanisme purement énergétique en modifiant le fonctionnement des mitochondries, un organite cellulaire produisant de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate). En effet, la formation de glucose par le foie nécessite un apport important d'énergie sous forme d'ATP. L'administration de metformine entraîne une diminution modérée de la production d'ATP dans les cellules du foie mais suffisante pour réduire le flux de la production de glucose hépatique. A long terme, la metformine inhibe la production de glucose. Cette action est dépendante de l'activation de l'AMPK (AMP activated protein kinas), enzyme sensible aux variations des niveaux d'énergie dans la cellule [39].

La metformine pourrait également augmenter l'utilisation périphérique du glucose à l'état basal et sous stimulation insulinique.

**Figure 13: Mécanisme d'action de la metformine [40]**



### *Bénéfices*

La metformine est capable de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1% à 1.5%). Dans l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), la metformine en monothérapie a réduit l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses (IMC>27 kg/m<sup>2</sup>) et a diminué la survenue des complications micro et macroangiopathiques. C'est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type 2. La metformine n'entraîne pas de prise de poids. Elle peut même contribuer à la perte de poids ou à la stabilité pondérale lorsqu'elle est associée à d'autres traitements du diabète favorisant une prise de poids (y compris l'insulinothérapie).

Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même.

### *Risques*

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs : anorexie, nausée, inconfort abdominal et diarrhée principalement. Ces effets sont moins fréquents si le médicament est pris en cours ou fin de repas et si les posologies sont majorées lentement ou limitées chez certains patients.

L'effet indésirable le plus grave de la classe des biguanides est l'acidose lactique ; sa survenue est très rare avec la metformine ; son pronostic est très défavorable. Les acidoses lactiques rapportées chez des patients recevant de la metformine sont dues soit à des prescriptions inappropriées soit au non-respect des contre-indications ou des précautions d'emploi: anesthésie ou injection de produit de contraste iodé, insuffisance rénale, état hypoxique, insuffisance hépatocellulaire, choc cardiogénique, insuffisance respiratoire ou hépatique sévères, ischémie aiguë de membre ou infarctus du myocarde à la phase aiguë ou très récent.

## 7.2.2. Les insulinosécréteurs

### 7.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline sans influencer sa synthèse. Les effets extrapancréatiques des sulfamides hypoglycémiantes demeurent actuellement hypothétiques.

Les sulfamides hypoglycémiantes se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques. La liaison des sulfonylurées à leurs récepteurs spécifiques entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP dépendant de la cellule bêta-pancréatique source d'une dépolarisation membranaire et de l'ouverture secondaire des canaux calciques. L'afflux de calcium dans le cytoplasme des cellules bêta-pancréatiques induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline d'une façon similaire à celle observée après stimulation par le glucose [41]. Les sulfamides hypoglycémiantes n'ont par conséquent aucun effet dans le diabète insulino-dépendant (DID) ou chez le patient pancréatectomisé.

Tableau 8: Les sulfamides hypoglycémiantes

	<b>Dénomination commune</b>	<b>Nom de spécialité</b>
<b>Sulfamides hypoglycémiantes de 1<sup>ère</sup> génération</b>	Carbutamide	Glucidoral®
<b>Sulfamides hypoglycémiantes de 2<sup>ème</sup> génération</b>	Glibenclamide	Daonil®, Héli-daonil®, Miglucan®, Euglucan®
	Glibornuride	Glutril®
	Gliclazide	Diamicron®
	Glipizide	Glibénèse®, Minidiab®, Ozidia®
<b>Sulfamides hypoglycémiantes de 3<sup>ème</sup> génération</b>	Glimépiride	Amarel®

### *Bénéfices*

Les sulfamides hypoglycémiantes sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans surpoids et avec surpoids (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1% à 1.5%). Dans l'étude UKPDS, le glibenclamide et le glipizide ont réduit les complications microangiopathiques oculaires et rénales proportionnellement à l'abaissement du taux d'HbA1c qu'ils avaient permis.

En cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale, il n'y a aucun bénéfice à essayer un autre sulfamide. Il n'existe pas d'intérêt à associer plusieurs sulfamides hypoglycémiantes ou un sulfamide hypoglycémiant à un glinide.

### *Risques*

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus sérieux associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiantes ; environ 20 % des patients traités par ces médicaments ont présenté une hypoglycémie dans l'étude UKPDS (environ 1 % pour les hypoglycémies sévères) [42].

Les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont les plus exposés aux accidents hypoglycémiques.

Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémiantes sont : la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments potentialisateurs (miconazole, dextropropoxyphène, fluconazole, phénylbutazone, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion), le caractère modéré de l'hyperglycémie avant traitement, une majoration trop rapide des doses de sulfamides hypoglycémiantes, la malnutrition, une hépatopathie.

Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus fréquemment avec les sulfamides à durée d'action longue et/ou les plus puissants (glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>, Euglucan<sup>®</sup>) et lors de l'utilisation de la forme galénique retard du glipizide (Ozidia<sup>®</sup>). Cependant tous les sulfamides sont susceptibles d'engendrer des hypoglycémies, surtout lors de l'initiation du traitement.

Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiantes sont souvent plus graves et plus prolongées que celles observées sous insuline.

### 7.2.2.2. Les glinides

Le répaglinide est un dérivé de l'acide carbamoylméthyl-benzoïque. Il stimule la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane de la cellule bêta-pancréatique ; il agit sur un récepteur spécifique différent de celui des sulfamides hypoglycémiant.

#### *Bénéfices*

Le répaglinide (Novonorm<sup>®</sup>) est un insulinosécréteur d'action plus rapide et de plus courte durée. Le pouvoir hypoglycémiant du répaglinide est proche de celui des sulfamides hypoglycémiant (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1%). L'association du répaglinide et d'un sulfamide hypoglycémiant n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'usage de chacun séparément à sa dose maximale efficace.

Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature sur la capacité du répaglinide à prévenir ou à stabiliser les complications du diabète.

#### *Risques*

Au cours des études cliniques, la fréquence des hypoglycémies était significativement plus faible avec le répaglinide qu'avec le glibenclamide. Le répaglinide n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale. On utilisera cependant avec prudence et progressivité le répaglinide chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux.

Le risque hypoglycémique sous insulinosécréteurs doit être bien connu des médecins et les épisodes hypoglycémiques recherchés chez tout diabétique recevant ce type d'antidiabétiques oraux. La prévention repose sur l'éducation des patients, l'utilisation de la dose minimum efficace, la majoration prudente et progressive des doses, la prise en compte des interactions médicamenteuses et des modifications alimentaires et s'appuyer sur l'autosurveillance glycémique. Une grande prudence est recommandée lors d'utilisation des sulfamides hypoglycémiant chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Chez tout diabétique recevant un sulfamide hypoglycémiant le risque hypoglycémique se situe principalement à distance des repas (notamment en fin de matinée, l'après-midi, parfois la nuit), quels que soient le nombre et les horaires de prise du sulfamide et quelle que soit la spécialité utilisée [36].

L'utilisation du glucagon est contre-indiquée en cas d'hypoglycémie provoquée par un insulinosécréteur.

### **7.2.3. Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales**

Il s'agit de pseudo-tetrasaccharides d'origine bactérienne. Ces analogues structuraux des oligosaccharides alimentaires inhibent de façon compétitive et réversible les alphaglucosidases de la bordure en brosse de l'intestin grêle (glucoamylase, maltase, isomaltase et sucrase). Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales ralentissent le clivage enzymatique des sucres alimentaires en mono et disaccharides qui sont alors absorbés dans l'iléon. L'absorption du glucose après un repas est ainsi retardée dans le temps. Les inhibiteurs des alphaglucosidases sont essentiellement actifs sur l'hyperglycémie post-prandiale. L'acarbose (Glucor<sup>®</sup>) n'est pas absorbé par le tractus digestif à la différence du miglitol (Diastabol<sup>®</sup>) [43].

#### *Bénéfices*

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes. Leur pouvoir hypoglycémiant est de l'ordre de -0.5 à -1% d'HbA1c. Ils sont principalement actifs sur la glycémie post-prandiale. Les inhibiteurs des alphaglucosidases ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes.

#### *Risques*

Leurs effets secondaires sont digestifs et fréquents, sans gravité, observés en moyenne chez 30 % des patients (météorisme, flatulence, inconfort intestinal, diarrhée); ils peuvent diminuer avec le temps. L'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.

#### 7.2.4. Les glitazones (thiazolidinediones)

Longtemps utilisées, les glitazones sont maintenant interdites en raison de leurs effets secondaires : il s'agissait de la pioglitazone (Actos<sup>®</sup>) et la rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>). Les thiazolidinediones potentialisent l'action de l'insuline sans en stimuler la sécrétion.

Les glitazones se lient à des récepteurs nucléaires, les PPAR-gamma (peroxisomal proliferator activated gamma). Elles diminuent l'insulinorésistance au niveau du foie, du muscle squelettique et du tissu adipeux ; c'est à ce dernier niveau qu'elles jouent leur rôle principal en stimulant la différenciation adipocytaire. Elles diminuent la libération des acides gras libres et leur taux circulant, diminuant ainsi l'insulinorésistance musculaire.

##### *Bénéfices*

Elles agissent en réduisant l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Elles ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1%), ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants et enfin en trithérapie (metformine+insulinosécréteur+glitazone).

Les glitazones ne peuvent induire d'hypoglycémie par elles-mêmes.

##### *Risques*

La prise de poids moyenne chez les patients traités par glitazones au cours des essais cliniques est de 2 à 4 kg mais peut être plus importante. Des œdèmes par rétention hydrosodée ont été rapportés chez 3 à 9 % des patients. Dans l'étude PRO-active, il a été noté une augmentation significative de décompensations d'insuffisance cardiaque, notamment de celles conduisant à une hospitalisation.

Il existe des observations d'œdème maculaire survenu ou aggravé sous rosiglitazone et pioglitazone [44].

Des modèles expérimentaux chez le rat ont montré la survenue de tumeurs de la vessie avec la pioglitazone et de tumeurs du colon avec la rosiglitazone et d'hypertrophie cardiaque avec la pioglitazone et la rosiglitazone.

Du fait de leurs nombreux effets indésirables, l'Agence Européenne du médicament a récemment conclu que les risques en particulier cardiovasculaires (infarctus, AVC) liés à ces médicaments étaient supérieurs à ses bénéfices et a donc décidé l'arrêt de la mise sur le marché de ces deux molécules (en 2010 pour la rosiglitazone et en juin 2011 pour la pioglitazone).

### **7.2.5. L'insulinothérapie du diabète de type 2**

Deux types d'insuline sont actuellement disponibles en France. Les insulines dites humaines (en fait de séquence humaine car obtenues par génie génétique) et les analogues de l'insuline dont la séquence d'acide aminés est modifiée par rapport à l'insuline ; on distingue les analogues rapides (lispro, aspart) et les analogues lents (glargine et détémir).

#### **Les insulines humaines**

Dans le traitement du diabète de type 2, on est amené à utiliser :

- Les insulines rapides
- L'insuline intermédiaire (NPH) dont la durée d'action est d'au moins 12 heures (deux injections par jour sauf dans l'insuffisance rénale) et le schéma "insuline au coucher" (dit « Bed-time » des auteurs anglo-saxons).
- Les mélanges de rapide et d'intermédiaire dans des proportions variables : le nombre figurant à la fin du nom de spécialité est le pourcentage d'insuline rapide du mélange.

#### **Les analogues de l'insuline**

- Les analogues rapides (lispro, asparte et glulisine) ; leur délai (15 à 30 mn) et leur durée d'action (3 à 4 h) sont plus courts que celles des insulines rapides.
- Les analogues lents ont pour différence pharmacocinétique avec la NPH une courbe d'insulinémie plus plate. La durée d'action de la glargine est d'environ 24 heures (une injection par jour) et celle de la détémir jusqu'à 24 heures en fonction de la dose (une ou deux injections par jour).

- Les mélanges d'analogue rapide et d'intermédiaire : le nombre figurant à la fin du nom de spécialité est le pourcentage d'analogue rapide.

Les caractéristiques physico-chimiques de ces insulines doivent être connues des patients et des prescripteurs : les intermédiaires (NPH) (seules ou mélangées avec une rapide ou analogue rapide) se présentent sous forme de suspension : les stylos injecteurs doivent donc être remués avant injection afin d'homogénéiser la suspension ; si cela n'est pas fait, il y a un risque de variabilité pharmacocinétique accrue.

### *Bénéfices*

L'insuline est capable de réduire l'hyperglycémie, voire de normaliser les glycémies des diabétiques de type 2 avec ou sans surpoids. L'insulinothérapie a été montrée capable de diminuer au long cours la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales chez les diabétiques de type 2 (Etude UKPDS).

### *Risques*

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé à l'insulinothérapie. La prise de poids sous insuline est très variable et en générale proche de celle observée avec les sulfamides hypoglycémifiants et les glitazones.

### **7.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE**

L'objectif général chez les patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des complications de micro et de macroangiopathie grâce à un bon équilibre glycémique, est l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 %. Cet objectif est aujourd'hui atteint par 25% des diabétiques de type 2 [42]. Il s'agit donc d'intervenir plus tôt et plus fort pour augmenter significativement le nombre de patients diabétiques de type 2 atteignant cet objectif.

Il convient toutefois de rappeler qu'il s'agit d'un risque linéaire avec un gain de 25 à 30 % de microangiopathie et d'artérite des membres inférieurs, et de 15 % d'insuffisance coronaire par point d'HbA1c en moins. L'objectif d'HbA1c doit donc être personnalisé avec définition d'objectifs intermédiaires.

Cependant, le diabète de type 2 est une maladie évolutive nécessitant une révision régulière et si nécessaire une adaptation du traitement, en procédant par étapes. Cette révision suppose une analyse des difficultés du patient à suivre au long cours le traitement, en particulier les conseils hygiéno-diététiques et la prise médicamenteuse. L'amélioration de l'observance nécessite motivation et éducation thérapeutique.

Si malgré cette révision les objectifs ne sont pas atteints, une escalade thérapeutique doit être réalisée au plus tard dans les 6 mois suivant le constat du déséquilibre. La prescription doit prendre en compte le profil clinique et biologique du patient, ainsi que le mode d'action et la synergie des différentes classes médicamenteuses. Le rapport bénéfice / risque, variable de chacune des classes de médicaments, justifie leur hiérarchisation.

**TABLEAU 9 : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 (d'après l'HAS)**  
(stratégie thérapeutique eu cours de révision)

<b>Seuil de prescription</b>	<b>Stratégie thérapeutique</b>	<b>Objectif</b>
<b>HbA1c &gt; 6 %</b>	<b>Etape 1</b> Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	<b>HbA1c &lt; 6 %</b>
<i>Si malgré étape 1,</i> <b>HbA1c &gt; 6 %</b> (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> <b>HbA1c &gt; 6,5 %</b>	<b>Etape 2</b> MHD + MONOTHERAPIE : <b>Metformine voire IAG</b>  MHD + MONOTHERAPIE au choix : <b>Metformine ou IAG ou SH ou Glinides</b>	<b>maintenir l'HbA1c &lt; 6,5 %</b>
<i>Si malgré étape 2,</i> <b>HbA1c &gt; 6,5 %</b>	<b>Etape 3</b> MHD + BITHERAPIE	<b>ramener l'HbA1c &lt; 6,5 %</b>
<i>Si malgré étape 3,</i> <b>HbA1c &gt; 7 %</b>	<b>Etape 4</b> MHD + TRITHERAPIE ou MHD + INSULINE ± ADO	<b>ramener l'HbA1c &lt; 7 %</b>
<i>Si malgré étape 4,</i> <b>HbA1c &gt; 8 %</b>	<b>Etape 5</b> MHD + INSULINE ± ADO ou MHD + INSULINE FRACTIONNEE	<b>ramener l'HbA1c &lt; 7 %</b>

ADO = antidiabétiques oraux, IAG = Inhibiteurs des alpha-glucosidases, SH = sulfamides hypoglycémiants, insuline + ADO = mise à l'insuline : intermédiaire ou lente le soir ; insuline fractionnée : > 1 injection / J soit 2 à 4 / J, MHD = mesures hygiéno-diététiques

## **PARTIE 2 : LES INCRETINO-MIMETIQUES, L'EXEMPLE DE BYETTA**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le diabète de type 2 (non-insulinodépendant) résulte le plus souvent d'une incapacité du pancréas endocrine à compenser une insulino-résistance périphérique. Des études très récentes ont encore démontré l'importance de maintenir un contrôle glycémique optimal afin de réduire les risques de complications chroniques micro- et macroangiopathiques qui en sont la conséquence, et cela en association à une maîtrise des autres facteurs de risque cardio-vasculaires. Par ailleurs, le diabète de type 2 est une maladie progressive, raison pour laquelle les traitements doivent évoluer avec le temps selon un schéma d'escalade thérapeutique. Parmi les innovations médicamenteuses, les incrétines sont à disposition des cliniciens depuis 2008. Le but de cette deuxième partie est de situer leur place dans l'arsenal thérapeutique moderne.

# I. LES INCRETINES : DES ACTEURS ESSENTIELS DANS LA REGULATION DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

## 1.1. DECOUVERTE DES INCRETINES

Outre l'insuline et le glucagon, il a été démontré que d'autres hormones interviennent dans le maintien de l'homéostasie glucidique [45]. Ce sont les **hormones incrétines**, dont les deux principales sont :

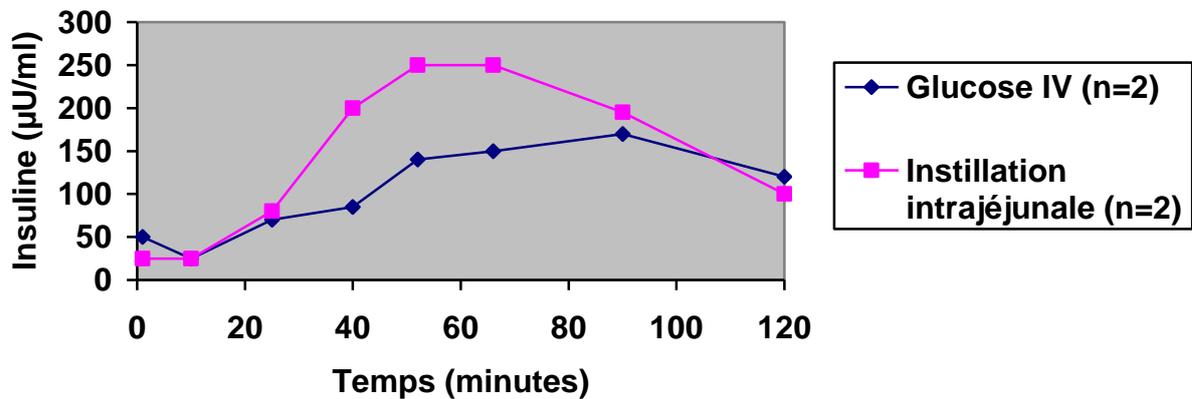
- le Glucagon-Like Peptide-1 (**GLP-1**) sécrété par les cellules L intestinales,
- le Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (**GIP**) (anciennement nommé le GastroIntestinal Peptide), sécrété par les cellules K intestinales.

L'**effet incrétine** a été mis en évidence par une expérience [46] montrant une différence de sécrétion de l'insuline après une charge orale ou intraveineuse de glucose : le glucose ingéré stimule davantage la sécrétion d'insuline que le glucose administré par voie intraveineuse, malgré des pics glycémiques identiques (figure 14).

L'effet incrétine engendre une augmentation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques, c'est-à-dire que, la stimulation de la sécrétion d'insuline s'arrête lorsque la glycémie se normalise. Cet effet est responsable de 30 à 60% de la sécrétion d'insuline post-prandiale [45].

**Chez le sujet sain, la réponse insulinique au glucose est plus élevée après administration entérale qu'après administration intraveineuse [47].**

**Figure 14 : "L'effet incrétine" chez le sujet en bonne santé**

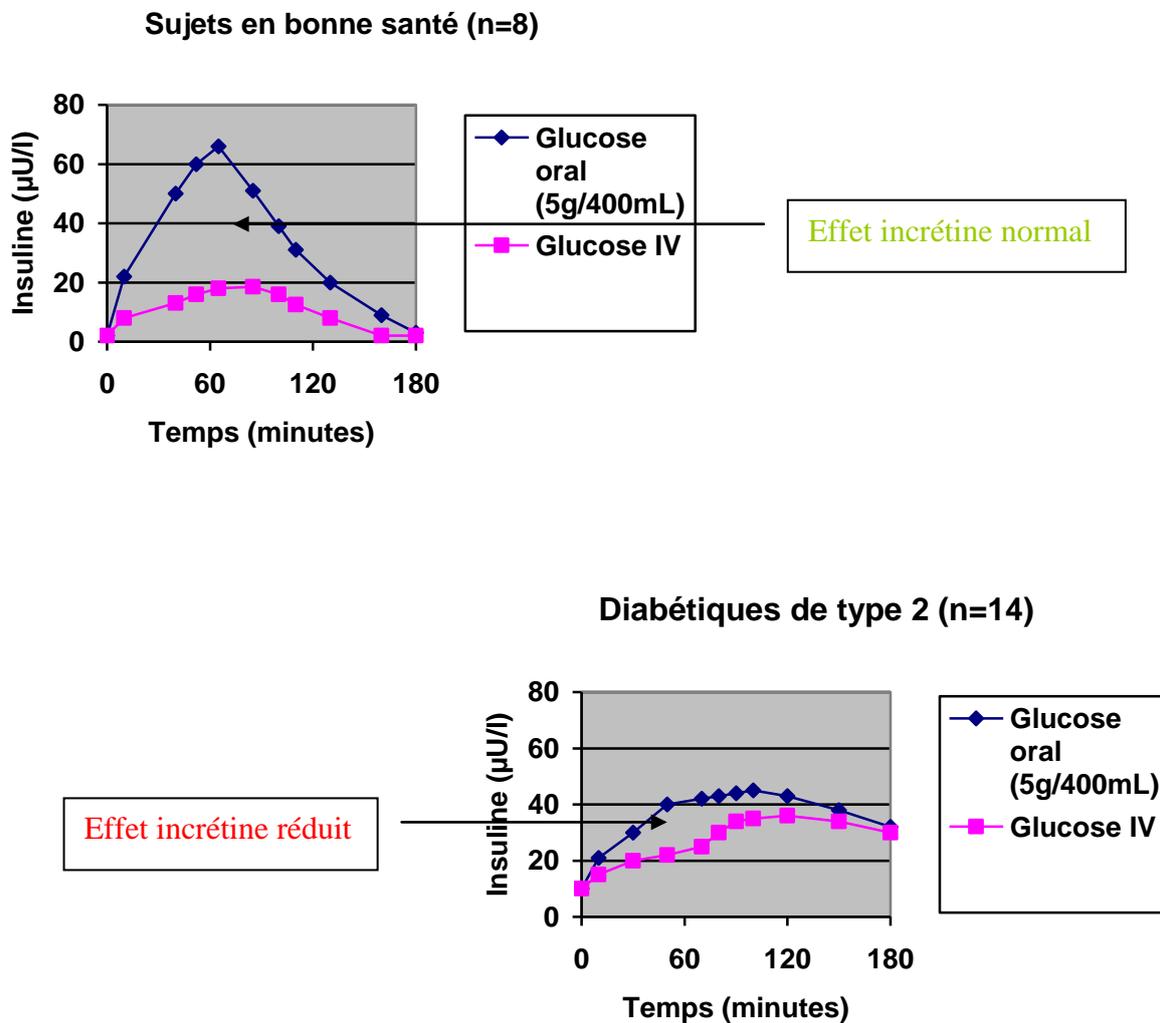


Deux sujets en bonne santé ont reçu une solution de glucose à 5 % par perfusion intraveineuse dans un premier temps puis par instillation dans la partie proximale du jéjunum (mimant la voie orale) dans un second temps [47].

La sécrétion insulinique induite par cet effet incrétine est déficitaire chez le patient diabétique de type 2 (figure 15), expliquant en partie son inaptitude à maintenir un état d'euglycémie [48]. Il n'est pas exclu qu'un terrain génétique (TCF7L2) prédispose à cette anomalie comme récemment suggéré [49].

**Figure 15 : Réduction de « l'effet incrétine » chez les diabétiques de type 2**

[50]



Dans cette étude, l'augmentation d'insuline a été mesurée pendant 180 minutes après administration d'une charge orale en glucose (50g) et une perfusion intraveineuse isoglycémique de glucose chez 14 diabétiques de type 2 et 8 sujets témoins en bonne santé métaboliquement appariés [50].

## 1.2. PROPRIETES BIOLOGIQUES DU GLP-1 ET DU GIP

Les hormones incrétines GLP-1 et GIP sont produites par les cellules endocrines de l'intestin grêle en réponse à l'apport de nourriture ; elles stimulent la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante, mais seul le GLP-1 possède des effets extra-pancréatiques. Sa production induit en outre un ralentissement de la vidange gastrique, une inhibition de la production hépatique de glucose et une réduction de prise alimentaire et de prise de poids.

Tableau 10 : Propriétés biologiques du GLP-1 et du GIP

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Stimule l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante</b></li><li>▪ Inhibe la production hépatique de glucose, par inhibition gluco-dépendante de la sécrétion de glucagon</li><li>▪ Ralentit la vidange gastrique</li><li>▪ Réduit la prise alimentaire et la prise de poids</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Stimule l'insulinosécrétion de façon gluco-dépendante</b></li><li>▪ Effets négligeables sur la vidange gastrique, la prise alimentaire et le poids</li></ul>

Ces deux peptides, GLP-1 et GIP, se lient à des récepteurs spécifiques de la cellule pancréatique  $\beta$  et potentialisent la sécrétion insulinique en présence de glucose. Cela signifie qu'ils n'ont pas d'effet sur cette sécrétion en l'absence du nutriment et qu'il n'y a pas de riposte insulinique accrue lorsque la glycémie est basse ou normale. De la même manière, ils n'inhibent pas la sécrétion de glucagon en cas d'hypoglycémie [51].

En cas de diabète de type 2, la production de GLP-1 est significativement diminuée alors que celle du GIP est conservée mais voit cependant son effet insulino-tropique atténué, ce qui rend son utilisation pharmacologique a priori moins intéressante. **Le GLP-1 est donc responsable en majeure partie de l'effet incrétine chez les patients diabétiques de type 2.** C'est donc sur le GLP-1 qu'est essentiellement basé, à ce jour, le développement des incrétines « à visée » thérapeutique [51].

### 1.3. EFFETS GLUCOREGULATEURS DU GLP-1

Comme nous l'avons vu, l'hormone incrétine GLP-1 joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie glucidique. Le GLP-1 induit une augmentation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline, une inhibition gluco-dépendante de la sécrétion de glucagon ; il régule la vidange gastrique et la prise alimentaire (tableau 11).

Tableau 11 : Actions comparées du GLP-1, de l'insuline et du glucagon

<u>Principales actions</u>	<u>GLP-1</u>	<u>Insuline</u>	<u>Glucagon</u>
<b>Améliore la sécrétion d'insuline gluco-dépendante</b>	●		
<b>Ralentit la vidange gastrique</b>	●		
<b>Inhibe la sécrétion inappropriée de glucagon</b>	●		
<b>Favorise la satiété</b>	●		
<b>Réduit la prise alimentaire et le poids</b>	●		
<b>Favorise le stockage et le métabolisme du glucose</b>		●	
<b>Favorise l'absorption de glucose par les cellules</b>		●	
<b>Favorise la synthèse des protéines et du glycogène</b>		●	
<b>Stimule la dégradation du glycogène hépatique</b>			●
<b>Favorise la néoglucogénèse hépatique</b>			●
<b>Favorise la cétogenèse hépatique</b>			●

Ses principales fonctions sont donc de diminuer la charge de travail et de maintenir une capacité de réponse appropriée des cellules  $\beta$  pancréatiques.

Ces effets glucorégulateurs cumulés jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie glucidique.

#### **Limites pour son utilisation en thérapeutique**

Le GLP-1 est une hormone peptidique rapidement dégradée par une enzyme (la dipeptidyl peptidase 4 ou DPP-4) en composés inactifs, qui pourraient agir comme antagonistes du récepteur GLP-1 [52]. La dipeptidyl peptidase 4 est une enzyme largement exprimée, circulant sous forme libre ou liée à la membrane des cellules de la plupart des tissus, notamment

digestifs, hépatiques et rénaux, ainsi qu'à celle des lymphocytes et des cellules endothéliales. De ce fait, la demi-vie du GLP-1 dans la circulation est de 60 à 90 secondes.

Il ne pourrait être utilisé en thérapeutique qu'en administration parentérale continue ce qui limite son intérêt pour le traitement d'une maladie chronique.

Afin de limiter cet inconvénient, de nouvelles molécules chimiques ont été développées. Il existe deux possibilités de prolonger la demi-vie du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2, soit en administrant un analogue résistant à la DPP-4, soit en administrant un traitement inhibiteur de cette DPP-4. Le tableau 12 reprend les différentes molécules actuellement ou prochainement disponibles en France.

Tableau 12 : Analogues du GLP-1 et inhibiteurs DPP-4

Nom de substance	Nom de spécialité	Laboratoire	Dosage recommandé
<b>Analogues GLP-1</b>			
Exenatide	Byetta <sup>®</sup>	Eli Lilly	2 x 10 µg/jour s.c.
Exenatide LAR*		Eli Lilly	1 x 2 mg/semaine s.c.
Liraglutide	Victoza <sup>®</sup>	Novo Nordisk	1 x 0,5 à 2 mg/jour s.c.
<b>Inhibiteurs DPP-4</b>			
Sitagliptine	Januvia <sup>®</sup>	MSD	100 mg/jour p.o.
	Xelevia <sup>®</sup>	Pierre Fabre	100 mg/jour p.o.
	Janumet <sup>®</sup> (+Metformine)	MSD	100 mg/jour p.o.
	Velmetia <sup>®</sup> (+Metformine)	MSD	100 mg/jour p.o.
Vildagliptine	Galvus <sup>®</sup>	Novartis	2 x 50 mg/jour p.o.
	Eucreas <sup>®</sup> (+Metformine)	Novartis	2 x 50 mg/jour p.o.
Saxagliptine	Onglyza <sup>®</sup>	BMS	5 mg/jour p.o.

\*non disponible en France en 2012

## II. L'EXENATIDE, BYETTA®

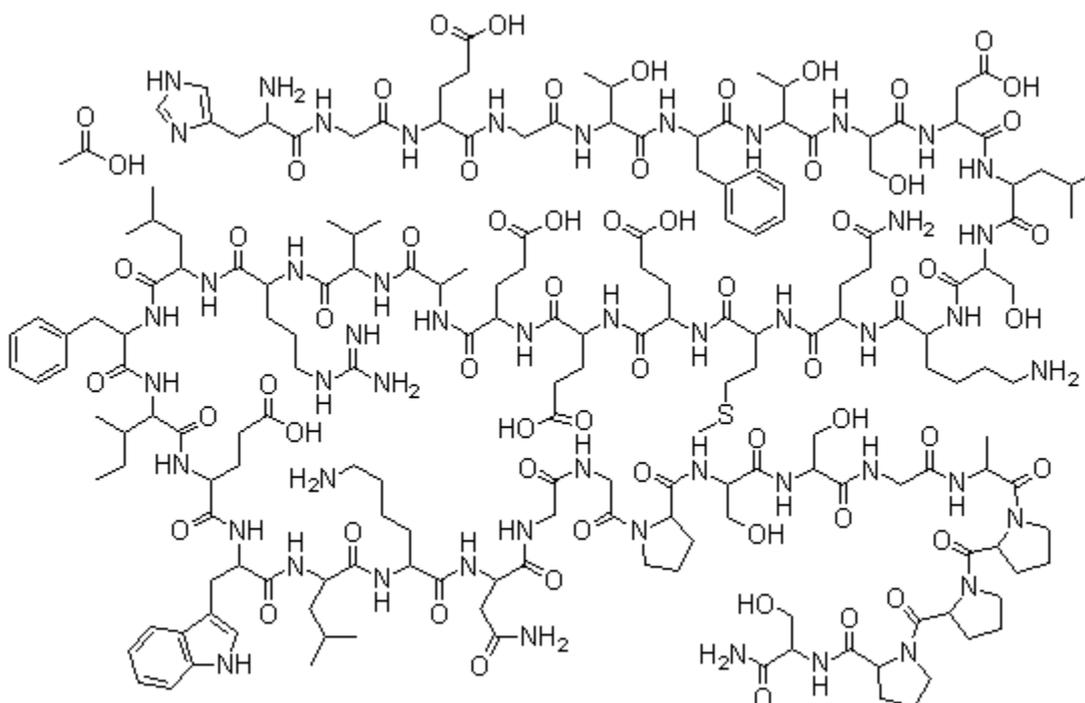
### 2.1. BYETTA® : UNE MOLECULE INNOVANTE

#### 2.1.1. Structure de la molécule

L'exénatide, agent actif de BYETTA®, a une structure chimique et des propriétés pharmacologiques différentes de celles des autres agents hypoglycémiant. C'est un analogue du GLP-1 humain, agissant donc sur les récepteurs du GLP-1. C'est un peptide dont la séquence correspond à une partie de celle du GLP-1 humain. Comme tout peptide, il est détruit lors de son passage dans l'estomac et nécessite donc une administration sous-cutanée.

Il est composé de 39 acides aminés (composition élémentaire :  $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$  ; masse moléculaire : 4186,6 daltons). Il ne possède pas de cystéine, ne présente pas d'hétérogénéité amino-terminale, ni de pont disulfure, et ne subit aucune glycosylation.

**Figure 16 : Structure chimique de l'exénatide [53]**



His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>

## 2.1.2. Pharmacologie

L'exénatide, version synthétique d'une protéine issue de la salive d'un lézard appelé *Heloderma suspectum* (figure 17), présente approximativement 50% de similitude avec le GLP-1 humain [54].

**Figure 17: Gila monster *Heloderma suspectum* [55]**



L'exénatide est un agoniste des récepteurs du GLP-1. *In vitro*, l'exénatide est capable de se lier au récepteur humain connu du GLP-1 avec la même affinité de liaison et de l'activer (c'est un incréтино-mimétique). De plus, une différence d'acide aminé (l'alanine remplacée par la glycine) au niveau du site d'inactivation par la DPP-4 (figure 18) confère à l'exénatide une résistance à la dégradation par l'enzyme, ce qui lui permet de rester plus longtemps dans la circulation [56].

**Figure 18 : Site d'inactivation par la DPP-4**



**Site d'inactivation par la DPP-4**

Dans la structure du GLP-1, l'alanine en avant-dernière position N-terminale est le site d'action de la DPP-4 qui dégrade le GLP-1(7-37)amide forme active majoritaire en GLP-1(9-37)amide dénué d'activité insulinothéropique. Dans la structure de l'exénatide, l'alanine en question est remplacée par la glycine, ce qui lui confère sa résistance à la DPP-4 d'où une demi-vie de 2 à 4 heures.

## **2.1.3. Pharmacocinétique**

### 2.1.3.1. Absorption

Le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2,1 heures chez des patients diabétiques de type 2 ayant reçu une injection sous-cutanée de BYETTA® 10 µg [57].

Chez ces mêmes patients, la concentration moyenne du pic d'exénatide est de 211 pg/mL.

Les concentrations plasmatiques de BYETTA étaient similaires, que les injections soient faites dans le bras, l'abdomen ou la cuisse [57].

### 2.1.3.2. Distribution

Après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de BYETTA, le volume de distribution apparent moyen de l'exénatide est de 28 litres [58].

### 2.1.3.3. Métabolisme et élimination

Une étude chez le rat [59] a montré que l'exénatide résiste à la dégradation par l'enzyme DPP-4, ce qui lui permet de rester plus longtemps dans la circulation que le GLP-1 endogène.

Des études précliniques ont montré que l'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. Chez l'homme, la clairance apparente moyenne de l'exénatide est de 9,1 l/heure, et la demi-vie terminale moyenne est de 2,4 heures [58].

Ces caractéristiques pharmacocinétiques de l'exénatide sont indépendantes de la dose. Chez la plupart des individus, les concentrations d'exénatide peuvent être mesurées pendant environ 10 heures après l'administration.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min), la clairance de l'exénatide n'est que légèrement réduite. Par conséquent, ces patients ne nécessitent pas d'ajustement de la dose de BYETTA®. En revanche, chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale et dialysés, la clairance de l'exénatide est réduite à 0,9 l/h.

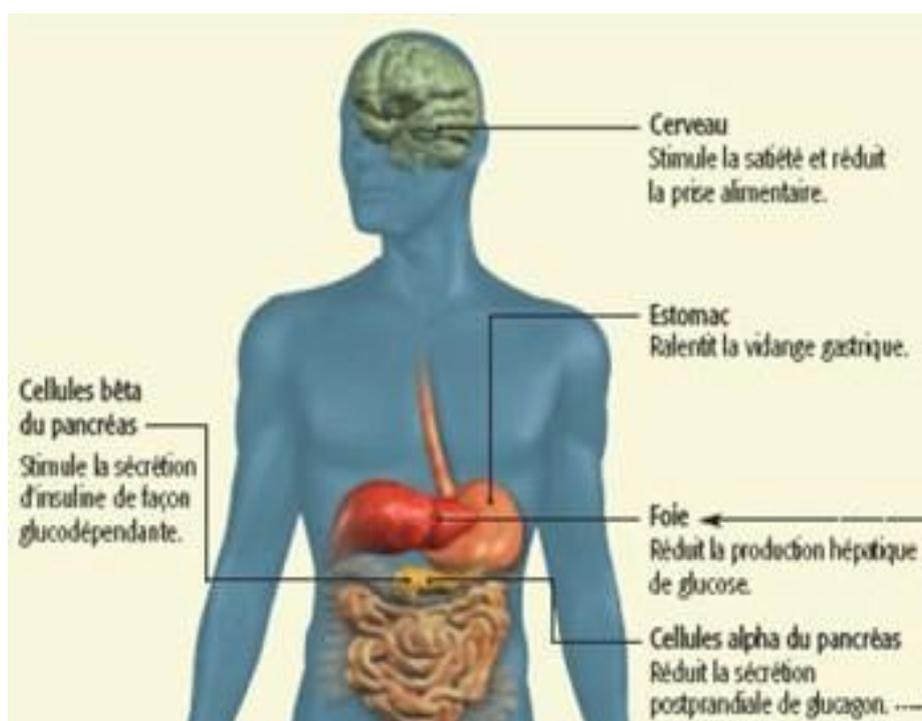
L'exénatide étant principalement éliminée par le rein, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les concentrations sanguines de l'exénatide.

Enfin l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le poids n'exercent aucune influence significative sur les propriétés pharmacocinétiques de BYETTA®.

## 2.1.4. Pharmacodynamie

Les études précliniques ont montré que l'exénatide possédait tous les effets du GLP-1 (figure 19). Ces effets incluent : la stimulation gluco-dépendante de la sécrétion d'insuline, l'inhibition de la sécrétion du glucagon, la diminution de la prise alimentaire, le ralentissement de la vidange gastrique diminuant ainsi l'absorption intestinale du glucose, l'induction d'une perte pondérale, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, et la diminution indirecte de la production hépatique de glucose par inhibition gluco-dépendante de la sécrétion de glucagon. Par ailleurs, des études *in vitro* ont démontré que l'exénatide augmente la synthèse d'insuline, et des études chez l'animal suggèrent que l'exénatide stimule la néogénèse des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans [58].

**Figure 19 : Actions physiologiques de l'exénatide [60]**



Chez les patients diabétiques de type 2, on observe une disparition de la phase précoce de l'insulino-sécrétion [61]. Cette anomalie apparaît très tôt dans l'évolution de la maladie, dès le stade de l'intolérance au glucose. Des études *in vivo* ont démontré que l'administration intraveineuse continue de l'exénatide permettait de restaurer la première phase de l'insulino-sécrétion [62].

## **2.2. BYETTA® DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2 : ETUDES CLINIQUES**

Pour évaluer l'efficacité de l'exénatide, les études cliniques ont été effectuées par rapport au placebo et aussi par rapport à l'insuline.

### **2.2.1. Efficacité de BYETTA® *versus* placebo**

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'exénatide ont été étudiées chez des patients diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement par metformine seule (étude 112) [63], sulfamide hypoglycémiant seul (étude 113) [64] ou association des deux (étude 115) [65] aux doses maximales tolérées. Trois études en triple aveugle, randomisées, contrôlées versus placebo ont été menées pendant 30 semaines.

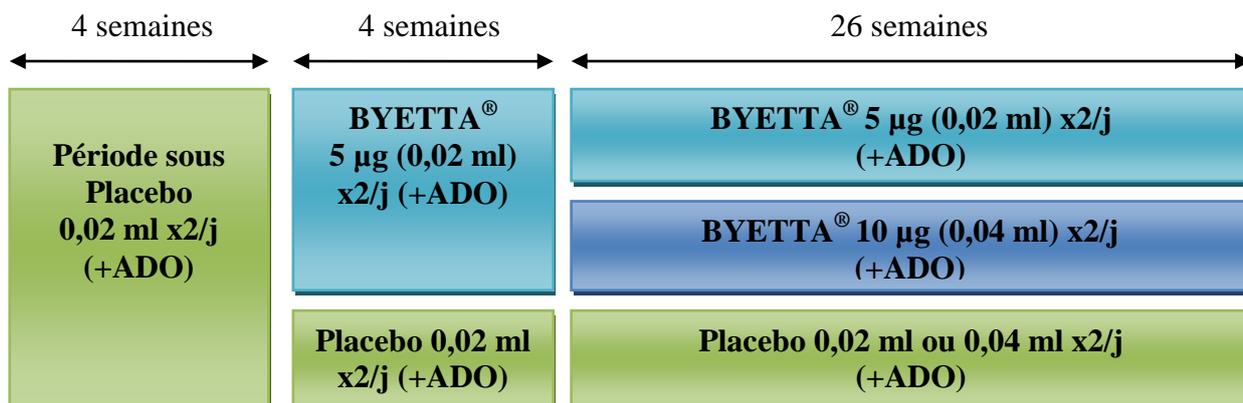
#### 2.2.1.1. Méthodologie

Les protocoles de ces trois études étaient semblables, la principale différence étant la nature des antidiabétiques oraux associés, conservés tout au long des 30 semaines.

Après une période de 4 semaines sous placebo associé à leur traitement antidiabétique oral (ADO) habituel, 1 446 patients ont été randomisés pour recevoir avant les repas du matin et du soir, en plus de leur traitement antidiabétique oral habituel (metformine seule [63], sulfamide seul [64] ou metformine + sulfamide [65]) une injection de BYETTA® 5 µg deux fois par jour, ou une injection de BYETTA® 10 µg deux fois par jour, ou un placebo deux fois par jour. Les patients traités par BYETTA® ont tous reçu une dose de 5 µg deux fois par jour pendant une période initiale de 4 semaines. Après cette période, un groupe a poursuivi avec BYETTA® 5 µg deux fois par jour, un autre groupe est passé à BYETTA® 10 µg deux fois par jour (figure 20).

**Figure 20 : Protocole des études cliniques de phase III versus placebo :**

**Etude 112 ; Etude 113 ; Etude 115**



Les valeurs moyennes d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) étaient initialement comprises entre 8,2 % et 8,7 %.

Le critère principal étudié dans les trois études était la variation moyenne du taux d'hémoglobine glyquée à 30 semaines par rapport au taux initial.

Les critères secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7 %, la glycémie à jeun, le poids, la concentration de lipides dans les trois études. La glycémie post-prandiale a été évaluée dans un sous-groupe de patients, après un repas test standardisé, à l'inclusion, à la 4<sup>ème</sup> semaine et à la 30<sup>ème</sup> semaine. Les résultats n'ont été publiés que pour les études 112 et 115, car le nombre de patients dans l'étude 113 était insuffisant.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études 112, 113 et 115 figurent dans le tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études 112, 113 et 115

[63,64,65]

	Etude 112			Etude 113			Etude 115		
	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg
n	113	110	113	123	125	129	247	245	241
Sexe (% hommes)	59,3	51,8	60,2	62,6	59,2	57,4	55,9	59,2	59,3
Age moyen (ans)	53,8 (± 9,0)	52,6 (± 11)	52,4 (± 11)	54,8 (± 11)	55 (± 10)	55,9 (± 11)	55,7 (± 10)	55,3 (± 9,4)	54,8 (± 10)
Poids moyen (kg)	99,9 (± 19)	100 (± 22)	101 (± 20)	99,1 (± 18)	94,9 (± 22)	95,2 (± 18)	99,1 (± 19)	96,9 (± 19)	98,4 (± 21)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	34,2 (± 5,7)	34,2 (± 6,3)	34,3 (± 5,8)	34,4 (± 5,3)	32,7 (± 5,7)	33,2 (± 5,6)	33,8 (± 5,4)	33,3 (± 5,5)	33,6 (± 6,1)
HbA1c (%)	8,2 (± 1,0)	8,3 (± 1,1)	8,2 (± 1,0)	8,7 (± 1,2)	8,5 (± 1,1)	8,6 (± 1,2)	8,5 (± 1,0)	8,5 (± 1,0)	8,5 (± 1,1)
Glycémie à jeun (mg/dl)	170 (± 40)	176 (± 43)	168 (± 46)	194 (± 58)	180 (± 45)	178 (± 50)	180 (± 49)	182 (± 52)	178 (± 43)

Tableau 14 : Principaux résultats des études 112, 113 et 115 [63,64,65]

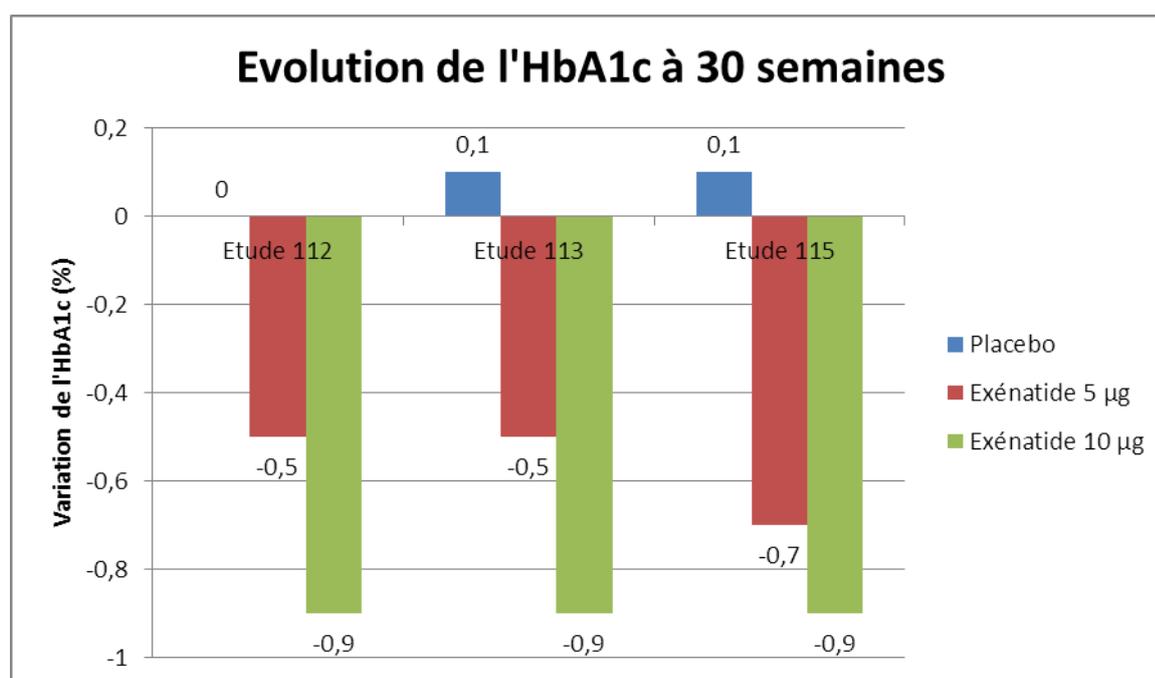
	Etude 112			Etude 113			Etude 115		
	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg
n	113	110	113	123	125	129	247	245	241
<b>Efficacité</b>									
Variation HbA1c à 30 sem (%)	0 (± 0,1)	-0,5 (± 0,1)	-0,9 (± 0,1)	+0,1 (± 0,1)	-0,5 (± 0,1)	-0,9 (± 0,1)	+0,1 (± 0,1)	-0,7 (± 0,1)	-0,9 (± 0,1)
% patients ayant atteint taux HbA1c ≤ 7%	13	32	46	9	33	41	9	27	34
Evolution des glycémies à jeun après 30 sem (mg/dl)	+14 (± 4)	-7 (± 5)	-10 (± 4)	+7 (± 5)	-5 (± 4)	-10 (± 5)	+14 (± 4)	-9 (± 4)	-11 (± 4)
Evolution moy du poids à 30 semaines (kg)	-0,3 (± 0,3)	-1,6 (± 0,4)	-2,8 (± 0,5)	-0,6 (± 0,3)	-0,9 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-0,9 (± 0,2)	-1,6 (± 0,2)	-1,6 (± 0,2)

### 2.2.1.2. Résultats

Les principaux résultats des études « exénatide *versus* placebo » sont repris dans le tableau 14

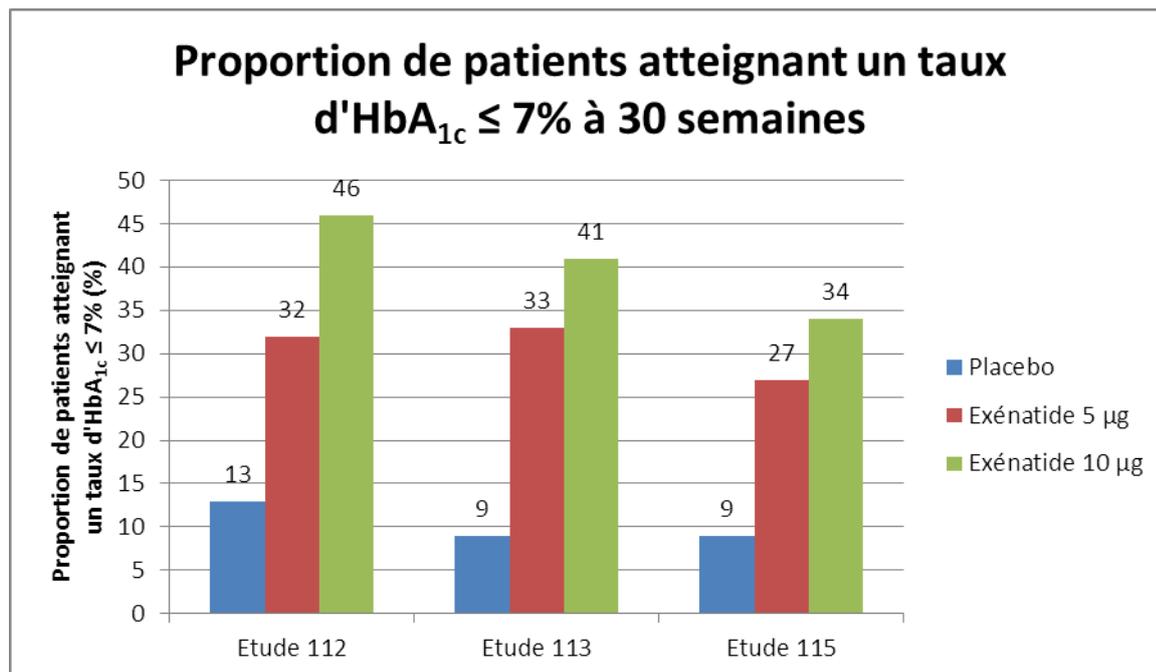
Les valeurs moyennes d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) étaient initialement comprises entre 8,2 % et 8,7 %. Dans les trois essais contrôlés, l'association de BYETTA<sup>®</sup> à un traitement par metformine, sulfamide, ou metformine + sulfamide a conduit à une réduction statistiquement significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> à 30 semaines, par rapport à l'association du placebo à ces traitements. De plus, ces trois études ont montré un effet dose-dépendant statistiquement significatif dans les groupes ayant reçu l'exénatide à 5 µg (de -0,5 à -0,7 %) et 10 µg (-0,9 %) (figure 21).

**Figure 21 : Evolution de l'HbA<sub>1c</sub> à 30 semaines [63,64,65]**



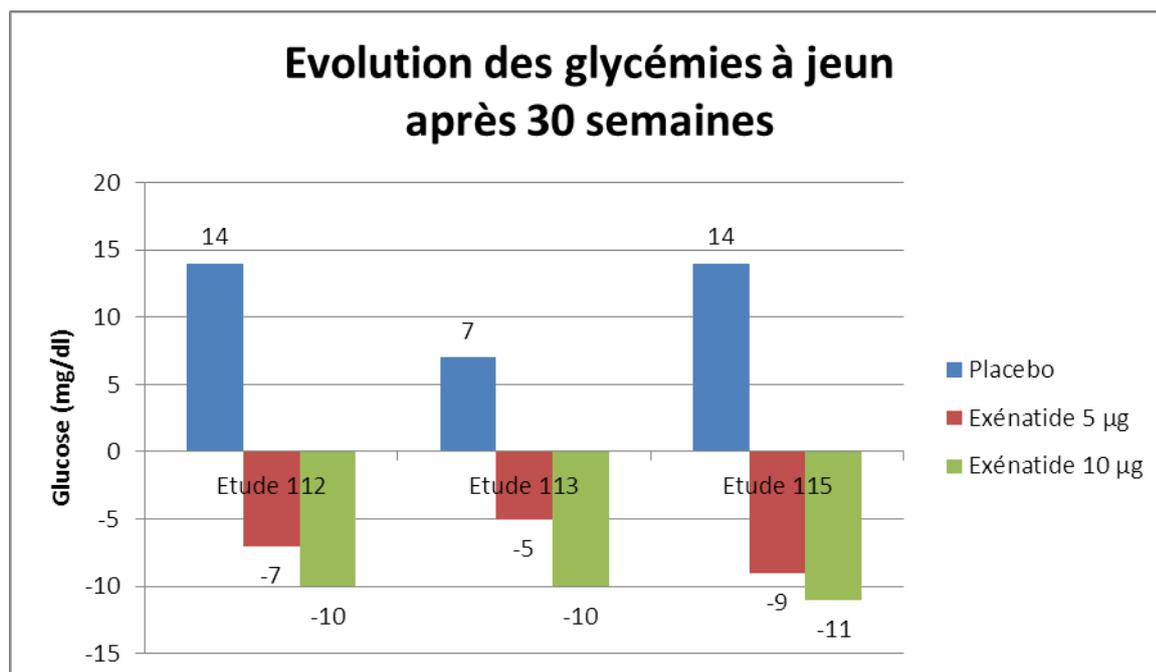
La proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur ou égal à 7 % à 30 semaines était de 27 à 33 % dans les groupes exénatide 5µg et de 34 à 46 % dans les groupes exénatide 10µg, alors qu'il était de 9 à 13 % dans les groupes placebo. Il existe donc une différence significative par rapport au placebo dans chaque étude et ce quelle que soit la dose d'exénatide (figure 22).

**Figure 22 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 % à 30 semaines**



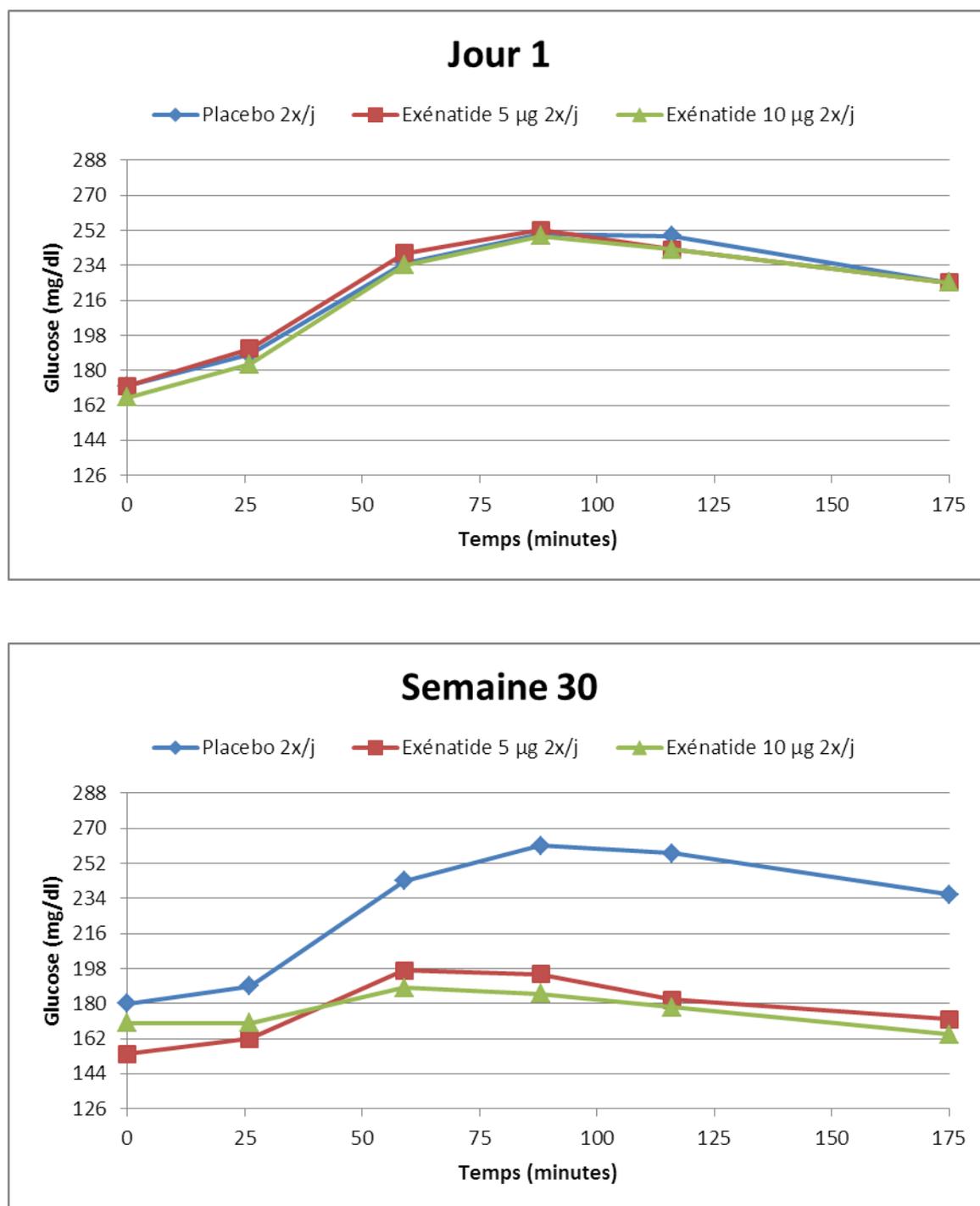
Une réduction significative de la glycémie à jeun à 30 semaines comparé au placebo a été observé pour les groupes ayant reçus 10 µg d'exénatide deux fois par jour (environ -11 mg/dl pour les trois études). Aux doses de 5 µg d'exénatide deux fois par jour, la réduction était significative en association avec la metformine (-7 mg/dl) et metformine + sulfamide (-9 mg/dl) (figure 23).

**Figure 23 : Evolution des glycémies à jeun après 30 semaines**



Dans les trois études, l'évolution des glycémies post-prandiales après un repas test a été étudiée chez un sous-groupe de patients, après 4 et 30 semaines de traitement. La figure 24 représente l'évolution des glycémies post-prandiales observée dans l'étude 115 (metformine + sulfamide [65]).

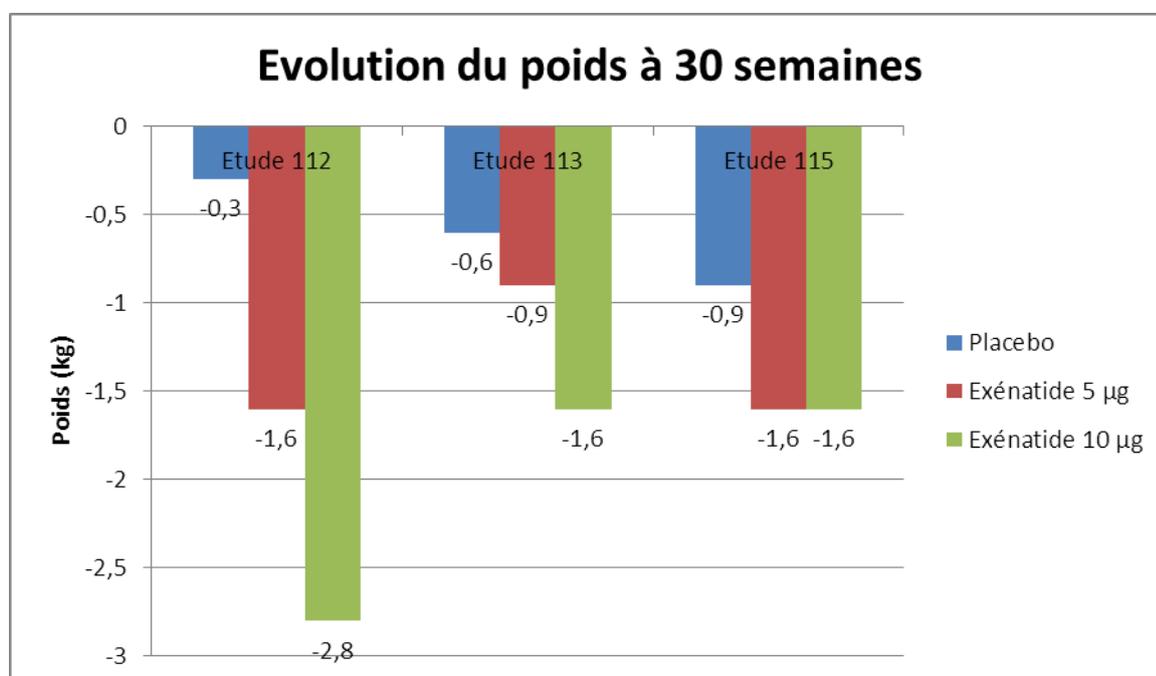
**Figure 24 : Evolution des glycémies post-prandiales après 30 semaines dans l'étude 115**



Chez ces patients, l'exénatide diminue significativement la glycémie post-prandiale. Ces résultats sont observés dès la 4<sup>ème</sup> semaine [65].

Enfin, dans ces trois essais contrôlés, l'association de BYETTA<sup>®</sup> à un traitement par metformine et/ou sulfamide a conduit à une perte de poids statistiquement significative à 30 semaines avec la dose 10 µg deux fois par jour (les patients ont perdu entre 1,6 et 2,8 kg en 30 semaines). Une perte de poids statistiquement significative à 30 semaines a également été observée avec BYETTA<sup>®</sup> à la dose de 5 µg deux fois par jour, en association avec la metformine ou avec la metformine + sulfamide, mais pas en association avec un sulfamide seul (figure 25) [63,64,65].

**Figure 25 : Evolution du poids à 30 semaines [63,64,65]**



Ces études confirment l'efficacité de BYETTA<sup>®</sup> : l'exénatide permet un contrôle glycémique efficace, une diminution rapide et durable des glycémies à jeun et post-prandiales, et une perte de poids progressive et maintenue.

## 2.2.2. Tolérance de BYETTA® versus placebo

Le traitement par BYETTA® était généralement bien toléré [63,64,65]. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et des hypoglycémies.

Tableau 15 : Effets indésirables survenus lors des 3 études de phase III versus placebo  
[63,64,65]

	Etude 112			Etude 113			Etude 115		
	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg	Placebo	Exénatide 5 µg	Exénatide 10 µg
n	113	110	113	123	125	129	247	245	241
<b>Effets indés. (%)</b>									
Nausées	23	36	45	7	39	51	21	39	49
Hypoglycémie	5,3	4,9	5,3	3	14	36	13	19	28
Vertiges	6	9	4	7	15	15	-	-	-
Vomissements	4	11	12	2	10	13	5	15	14
Diarrhées	8	12	16	4	11	9	7	10	17
Céphalées	-	-	-	7	9	8	5	11	8
Anticorps anti-exénatide	-	43		-	41		-	49	

Les nausées ont représenté l'évènement indésirable le plus fréquent. D'une façon générale, 36 à 51 % des patients traités par BYETTA® (5 µg ou 10 µg) ont connu au moins un épisode de nausées [63,64,65]. Ces nausées se produisaient principalement à l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de dose à 10 µg deux fois par jour (effet dose-dépendant). Chez la plupart des patients, elles étaient d'intensité légère à modérée (ne nécessitant pas de traitement et ne perturbant pas les activités quotidiennes) et leur fréquence a diminué avec la poursuite du traitement (caractère transitoire entre 0 et 8 semaines). L'intensité a été considérée comme sévère dans 2,7% à 6% des cas. Les nausées ont été à l'origine d'un arrêt prématuré du traitement chez 1,8 à 4% de l'ensemble des patients traités dans ces trois études.

Aucune corrélation entre la perte de poids et l'apparition des nausées n'a été constaté au cours des études.

L'effet gluco-dépendant de l'exénatide signifie qu'il ne provoque pas plus d'événements hypoglycémiques que le placebo quand il est utilisé en association avec la metformine, qui reste l'association préférée. L'étude 112 a recensé respectivement 4,9% et 5,3% d'hypoglycémies (légères à modérées) avec BYETTA® aux doses de 5 et 10 µg deux fois par jour, contre 5,3% avec le placebo [63].

La plupart des épisodes hypoglycémiques sont dus à l'association avec un sulfamide hypoglycémiant. Avec un sulfamide hypoglycémiant seul : 36% des patients traités par BYETTA® à la dose de 10 µg deux fois par jour et 14% des patients traités par BYETTA® à la dose de 5 µg deux fois par jour ont présenté des hypoglycémies sévères à modérées, *versus* 3% chez les patients traités par placebo [64]. Avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant : 19% et 28% des patients traités par BYETTA® aux doses respectives de 5 et 10 µg deux fois par jour ont présenté au moins un épisode d'hypoglycémie *versus* 13% des patients du groupe placebo [65]. Tous les cas d'hypoglycémie ont été réversibles après administration orale de sucre. Par ailleurs, les épisodes d'hypoglycémie sévère ont été rares (1 patient au total au cours des trois études) [63,64,65]. Le risque d'hypoglycémie peut donc être diminué en réduisant la dose de sulfamide hypoglycémiant à l'instauration du traitement avec l'exénatide.

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYETTA® peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Dans les trois études contrôlées *versus* placebo, 40 à 50% des sujets ont développé des anticorps anti-exénatide, pour la plupart à un niveau faible [63,64,65]. Dans ce groupe de patients, le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) était généralement comparable à celui observé chez les patients ne présentant pas d'anticorps. Toutefois, 6% des patients ont présenté un taux plus élevé d'anticorps à 30 semaines. Environ la moitié de ces 6% n'ont pas présenté de réponse glycémique apparente à BYETTA® [58].

Les patients ayant développé des anticorps anti-exénatide présentaient des fréquences et des types d'effets indésirables comparables à ceux observés chez les patients ne présentant pas d'anticorps anti-exénatide.

### **2.2.3. Phase d'extension**

Pour obtenir des données à plus long terme sur l'efficacité de l'exénatide, les patients qui ont terminé les trois études contrôlées *versus* placebo ont été invités à prendre part à une phase d'extension en ouvert de 52 semaines supplémentaires [66]. Trois cent quatorze patients ont donc été suivis pendant 82 semaines afin d'étudier l'efficacité et la tolérance de BYETTA® à la dose de 10 µg deux fois par jour.

#### 2.2.3.1. Protocole

Au cours de la phase d'extension, tous les patients, quel que soit leur groupe d'origine (parmi les groupes ayant reçu le traitement), ont reçu BYETTA® à la dose de 5 µg deux fois par jour pendant 4 semaines, puis à la dose de 10 µg deux fois par jour pendant 48 semaines. Leur traitement oral associé n'était pas modifié.

#### 2.2.3.2. Résultats

A 82 semaines dans ce sous-groupe de patients, on a observé une amélioration du contrôle glycémique. La baisse du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été maintenue quel que soit le traitement oral associé (-1,1 (± 0,1) % à la semaine 82) [66]. Quarante-huit pourcent des patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> supérieur à 7 % au début de l'étude ont fini par descendre en dessous des 7 % au bout des 82 semaines de traitement [66]. Les patients ont également continué à perdre du poids avec une variation moyenne de -4,4 (± 0,3) kg. A 82 semaines, 81 % des patients avaient perdu du poids [66]. La perte de poids varie en fonction du traitement antidiabétique oral associé et était plus élevée chez les patients traités par metformine seule (-5,3 kg) comparativement aux patients traités par sulfamide seul (-3,9 kg) ou metformine + sulfamide (-4,1 kg).

Le profil de tolérance était comparable à celui observé lors des trois premières études contrôlées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (d'intensité légère à modérée) et des hypoglycémies. Quatre cas d'hypoglycémie sévère sont survenus, uniquement lors d'association avec un sulfamide hypoglycémiant. Enfin, chez la plupart des patients ayant développé des anticorps anti-exénatide, leur taux a diminué au cours du temps et est resté faible pendant 82 semaines [58].

## 2.2.4. Efficacité de BYETTA® versus insuline

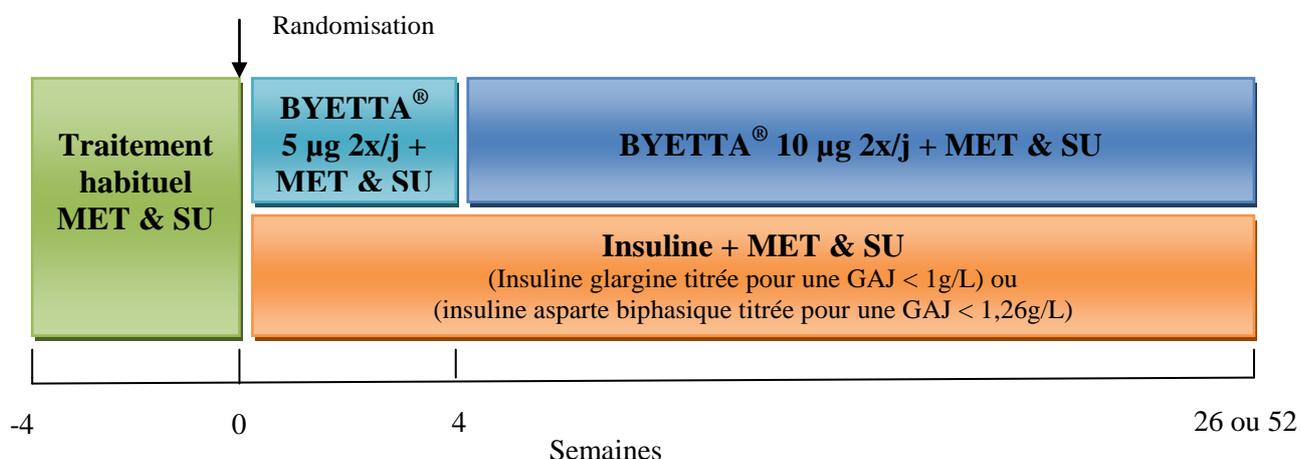
Deux études de phase III parallèles, randomisées, multicentriques et en ouvert ont été menées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de BYETTA® en comparaison à l'insuline chez des patients diabétiques de type 2 en échec de traitement antidiabétique oral (metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant) [67,68].

### 2.2.4.1. Méthodologie

Les schémas de ces études étaient semblables, et différaient essentiellement par le type et la titration de l'insuline utilisée, le nombre de patients et la durée de l'étude. La première étude a permis de mettre en comparaison l'efficacité de l'exénatide à l'insuline glargine sur une période de 26 semaines chez 535 patients [67], la seconde étude à l'insuline asparte biphasique sur une période de 52 semaines chez 501 patients [68].

Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour recevoir l'insuline ou l'exénatide. L'exénatide était administré à la dose de 5 µg deux fois par jour pendant les quatre premières semaines afin d'améliorer la tolérance, puis la dose était ensuite augmentée à 10 µg deux fois par jour jusqu'à la fin de la période de l'essai. L'insuline glargine était titrée pour obtenir une glycémie à jeun inférieure à 1 g/L (dose moyenne : 25 unités par jour). Pour l'insuline asparte biphasique, les objectifs étaient une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/L et une glycémie post-prandiale à 2 heures inférieure à 1,8 g/L (dose moyenne : 24,4 unités par jour). Les patients ont poursuivi leur bithérapie orale (metformine + sulfamide hypoglycémiant).

**Figure 26 : Schéma des études BYETTA® versus insuline [67,68]**



Le critère principal étudié était la variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) à la fin de l'essai, par rapport au taux initial. Les critères secondaires étaient la proportion de patients avec un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7 %, la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale après un repas standardisé dans un sous-groupe de patients, le poids, les événements indésirables.

Le seuil de non-infériorité pour la différence entre les deux traitements était fixé a priori à 0,4%. Ce seuil était calculé en admettant qu'il n'existe pas de différence cliniquement significative pour une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieure à 0,3% entre les deux groupes, le bénéfice de la perte de poids intervenant à hauteur de 0,1% sur les variations du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Pour l'analyse de l'HbA<sub>1c</sub>, deux populations ont été prédéfinies : la population en intention de traiter (ITT) regroupant les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et chez lesquels au moins une mesure a été effectuée (en dehors de la mesure initiale), et la population en per protocole regroupant les patients ayant reçu le traitement pendant au moins 12 semaines consécutives sans écart de protocole.

L'analyse statistique a porté sur les deux populations. Les résultats sont présentés sur la population per protocole pour le critère principal, et sur la population ITT pour les critères secondaires.

#### 2.2.4.2. Résultats

Ces études comparant BYETTA® à deux types d'insuline ont montré la non-infériorité de l'exénatide pour le critère principal sur la population en per protocole et confirmée sur la population ITT. On a en effet observé une diminution significative d' HbA<sub>1c</sub> dans tous les groupes de traitement, de 1,1 % en moyenne dans les deux groupes de l'étude *versus* insuline glargine (figure 27), et de 1 % dans le groupe exénatide et 0,9 % dans le groupe insuline asparte biphasique dans la seconde étude (figure 28).

Figure 27 : Evolution de l'HbA<sub>1c</sub> dans l'étude BYETTA vs insuline glargine [67]

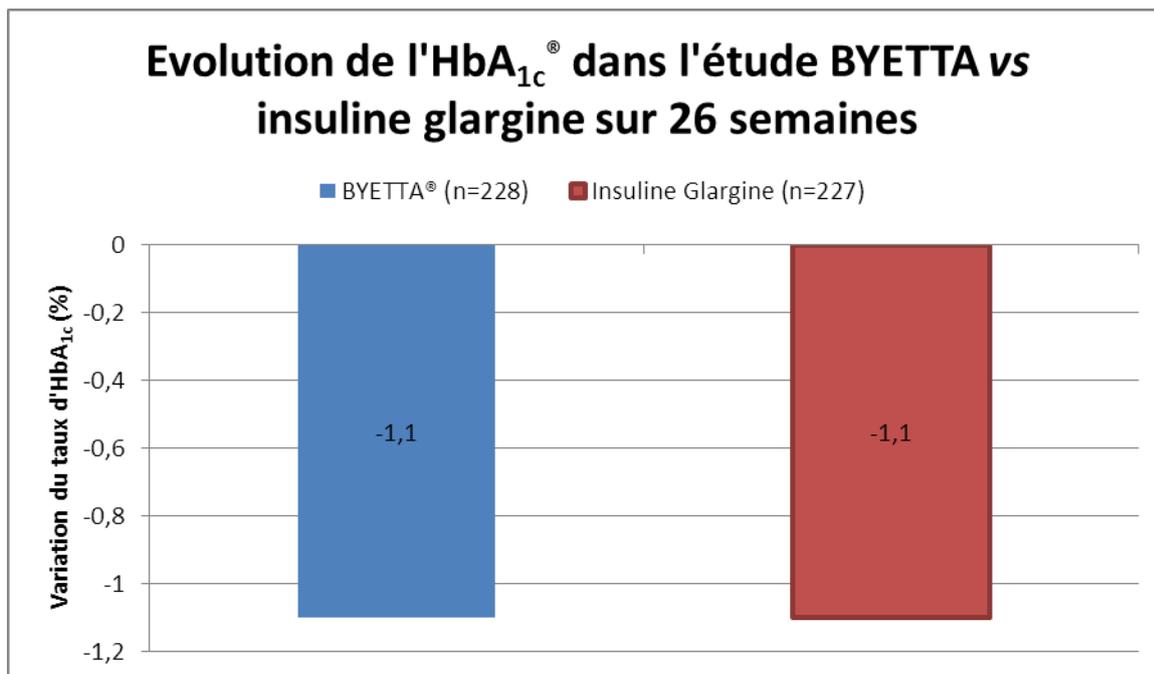


Figure 28 : Evolution de l'HbA<sub>1c</sub> dans l'étude BYETTA vs insuline asparte biphasique [68]

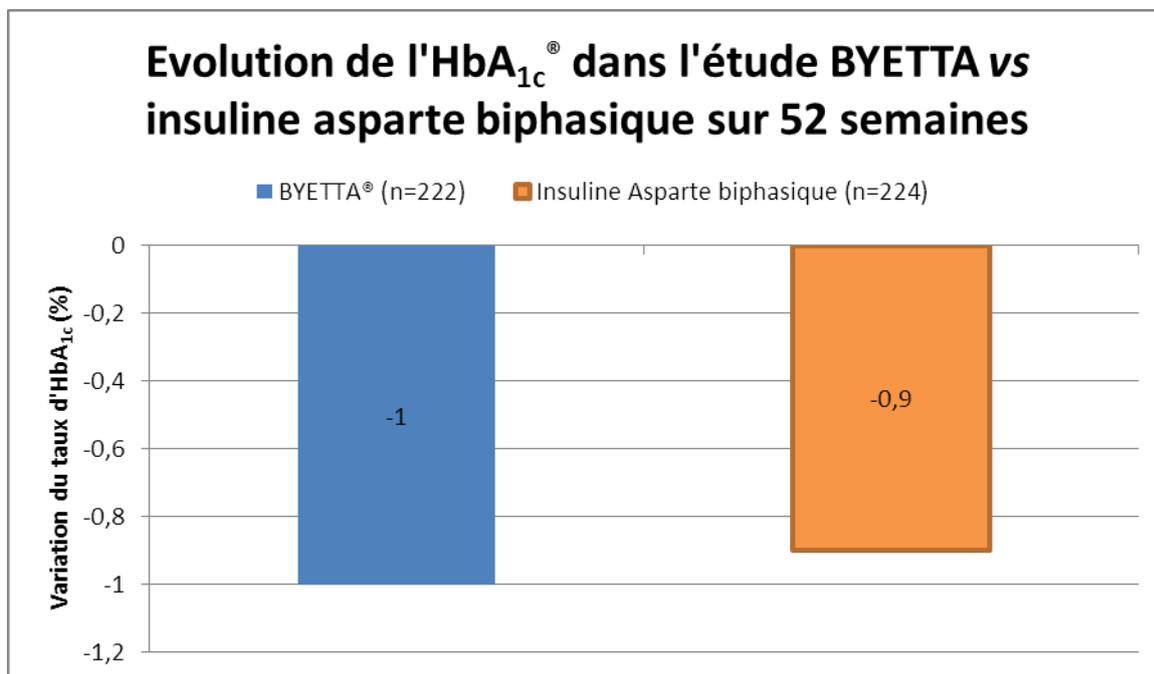


Tableau 16: Caractéristiques initiales des patients des études exénatide *versus* insuline [67,68]

	Etude <i>versus</i> Insuline Glargine		Etude <i>versus</i> Insuline asparte biphasique	
	Exénatide 10µg	Insuline Glargine	Exénatide 10 µg	Insuline asparte biphasique
n (ITT)	275	260	253	248
n (per protocol)	228	227	222	224
<b>Caractéristiques initiales des patients (ITT)</b>				
Poids (kg)	87,5 (± 16,9)	88,3 (± 17,9)	85,5 (± 15,7)	83,4 (± 15,6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,4 (± 4,4)	31,3 (± 4,6)	30,6 (± 4,0)	30,2 (± 4,2)
HbA1c (%)	8,2 (± 1,0)	8,3 (± 1,0)	8,6 (± 1,0)	8,6 (± 1,1)
Glycémie à jeun (mg/dl)	182 (± 47)	187 (± 52)	198 (± 49)	203 (± 50)

Tableau 17 : Résultats des critères secondaires et tolérance des études exénatide *versus* insuline [67,68]

	Etude <i>versus</i> Insuline Glargine		Etude <i>versus</i> Insuline asparte biphasique	
	Exénatide 10µg	Insuline Glargine	Exénatide 10 µg	Insuline asparte biphasique
<b>Critères secondaires</b>				
Pourcentage de patients ayant atteint un taux HbA1c ≤ 7 %	46%	48%	32%	24%
Evolution des glycémies à jeun (mg/dl)	-25,7	-51,5	-32,4	-30,6
Evolution du poids (kg)	-2,3	+1,8	-2,5	+2,9
<b>Tolérance (%)</b>				
Nausées	57,1	8,6	33,2	0,4
Vomissements	17,4	3,7	15	3,2
Céphalées	8,9	8,6	4,7	5,2
Diarrhée	8,5	3	9,5	2

Les résultats des critères secondaires des études exénatide *versus* insuline (tableau 17) démontrent d'une part qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% entre l'exénatide (46%) et le traitement par l'insuline glargine (48%), alors que la différence devient statistiquement significative entre l'exénatide (32%) et l'insuline asparte biphasique (24%), à l'avantage de l'exénatide.

D'autre part, les glycémies à jeun ont diminué dans tous les groupes, mais les patients traités par l'insuline glargine ont atteints des niveaux plus bas par rapport aux patients sous exénatide. Cependant, l'exénatide a produit une réduction plus importante de la glycémie post-prandiale dans les deux études [67,68].

Enfin, les patients traités par l'exénatide ont perdu du poids de façon progressive et maintenue au cours des traitements alors que les patients sous insuline en ont pris. La différence moyenne d'évolution de poids entre les deux traitements atteignait -4,1 kg à 26 semaines dans l'étude *versus* insuline glargine et -5,4 kg à 52 semaines dans l'étude *versus* insuline asparte biphasique.

Ces deux études *versus* insuline permettent de démontrer que l'exénatide a une efficacité sur le contrôle glycémique comparable à l'insuline, avec diminution des pics glycémiques post-prandiaux plus importante et sans prise de poids.

#### 2.2.4.3. Tolérance

Comme lors de l'étude *versus* placebo, les effets indésirables les plus fréquemment observés parmi les patients traités par l'exénatide ont été les nausées (57,1% et 33,2%) et les vomissements (17,4% et 15%).

Une incidence plus importante de désordres gastro-intestinaux (diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies,...) a été observée chez les patients des groupes BYETTA<sup>®</sup>.

Aucune différence significative n'a été observée pour l'ensemble des épisodes d'hypoglycémie entre les groupes BYETTA<sup>®</sup> et les groupes insulines, mais l'incidence des hypoglycémies nocturnes était significativement réduite avec BYETTA<sup>®</sup> (exénatide 21% *vs* insuline glargine 43% ; exénatide 17% *vs* insuline asparte biphasique 25%). L'incidence des hypoglycémies diminuait également lorsque les doses du sulfamide hypoglycémiant associé étaient réduites [67,68].

### 2.2.5. Efficacité de BYETTA® versus VICTOZA® (Liraglutide)

VICTOZA® (liraglutide) des laboratoires Novo Nordisk est le deuxième antidiabétique de la classe des incréтино-mimétiques avec Byetta®. Le médicament a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en juin 2009. Tout comme l'exénatide, le liraglutide est un analogue du GLP-1 humain présentant une homologie de 97% avec ce dernier (*versus* 53% pour l'exénatide) [69]. Il a été obtenu par la substitution d'un acide aminé (lysine en position 34 remplacée par arginine) et une acylation par l'adjonction d'un acide gras en C16 (acide palmitique sur la lysine en position 26). Ces modifications lui confèrent une résistance accrue à l'action de l'enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), ainsi qu'une capacité de liaison à l'albumine, d'où une demi-vie prolongée de 11 à 13 heures, compatible avec une seule injection sous-cutanée quotidienne.

Il a été décrit avec le liraglutide les mêmes effets cliniques qu'avec l'exénatide, à savoir une augmentation glucose-dépendante de la synthèse et de la sécrétion insuliniques par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans et une diminution de la sécrétion de glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique entraînant un effet satiétogène et un étalement des glycémies en particulier postprandiales, et un impact cérébral, surtout hypothalamique, sur la satiété [69]. La tolérance est globalement bonne, hormis les troubles digestifs (nausées en particulier) liés en partie à un ralentissement de la vidange gastrique. Ces troubles régressent assez rapidement avec la poursuite du traitement. Quant aux hypoglycémies, leur fréquence est faible (action glucose-dépendante avec diminution de la sécrétion insulinique et ré augmentation de la sécrétion de glucagon en cas d'hypoglycémie), sauf en cas d'association aux sulfamides hypoglycémifiants.

Le comparatif Liraglutide (1,8mg 1 fois par jour) *versus* Exénatide (10 $\mu$ g 2 fois par jour) a été réalisé dans l'étude LEAD 6 (Liraglutide Effect & Actions in Diabetes) [70]. Il met en évidence (Tableau 17) des différences significatives sur la baisse de l'hémoglobine glyquée (-1,12% contre -0,79%), le pourcentage de patients ayant une HbA1c  $\leq$  6,5% (35% contre 21%), et la fréquence des hypoglycémies (25,5% contre 33,6%) avec le liraglutide.

En revanche, la perte pondérale et la tolérance digestive peuvent être considérées comme identiques, bien que les nausées diminuent beaucoup plus rapidement sous liraglutide que sous exénatide [70].

Dernier-né de la classe des incrétino-mimétiques, le liraglutide constitue une bonne alternative à l'exénatide compte tenu de sa bonne tolérance et de son efficacité sur le contrôle glycémique et la perte pondérale.

Tableau 18 : Résultats de l'étude LEAD 6 à 26 semaines (pop ITT) [70]

<b>Groupe de traitement</b>	<b>ADO + liraglutide 1,8 mg</b>	<b>ADO + exénatide 20 µg</b>
<b>n</b>	227	226
<b>Efficacité</b>		
Valeur initiale moyenne du taux d'HbA1c (%)	8,2 (± 1,0)	8,1 (± 0,96)
HbA1c à la fin du traitement (%)	7,0 (± 0,91)	7,3 (± 1,03)
Variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c (%)	-1,12 (± 0,08)	-0,79 (± 0,08)
Evolution des glycémies à jeun (mmol/L)	-1,87	-0,67
Evolution du poids (Kg)	-3,24	-2,87
% de patients avec HbA1c ≤ 6,5%	35	21
<b>Tolérance (%)</b>		
Effets indésirables	74,9	78,9
Diarrhées/Nausées	45	45
Infections	35	35
Hypoglycémies	25,5	33,6
Arrêt de traitement	9,8	13,4

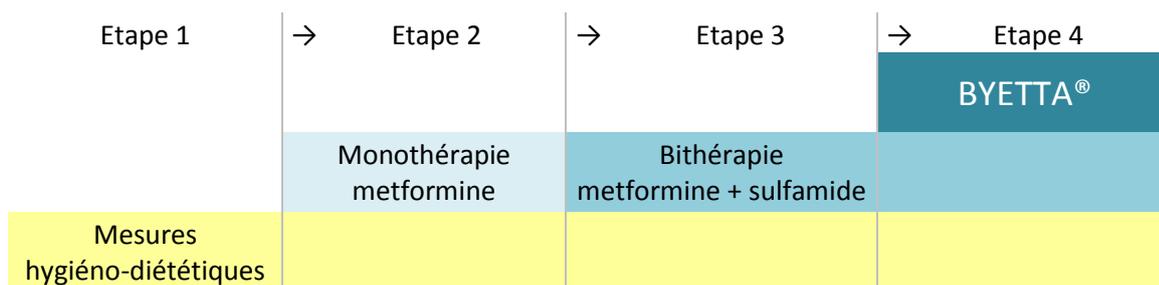
### 2.3. PLACE DE BYETTA® DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

L'exénatide (BYETTA®) a reçu l'approbation réglementaire aux Etats-Unis en avril 2005 et le 20 novembre 2006 en Europe. **L'exénatide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux seuls ou combinés [71].**

Lorsque la monothérapie par metformine ou sulfamide hypoglycémiant échoue, le traitement par l'exénatide en combinaison à une monothérapie par voie orale (en particulier la metformine), offre des avantages significatifs au niveau du contrôle métabolique (réduction de l'ordre de 1% de l'HbA<sub>1c</sub>, maintenue sur deux ans), une perte de poids (4 à 5 kg) et un faible risque de survenue d'hypoglycémie.

Lorsque la bithérapie orale échoue, l'exénatide combiné à la metformine + sulfamide hypoglycémiant est aussi efficace sur le contrôle métabolique par rapport à une association de deux antidiabétiques oraux ajouté à une insuline d'action prolongée, tout en évitant la prise de poids et en diminuant la fréquence des épisodes d'hypoglycémie nocturne.

**Figure 29 : Place de BYETTA® dans l'évolution possible des traitements médicamenteux au cours d'un diabète de type 2 [72]**



Après échappement à une bithérapie orale metformine + sulfamide, **BYETTA®**, avant l'insuline

Le 23 avril 2012, l'exénatide a reçu de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) une extension d'indication : l'antidiabétique peut maintenant être utilisé chez les patients sous insuline dont la glycémie est insuffisamment contrôlée. Toutefois cette indication reste non-remboursée.

## **2.4. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI**

### **2.4.1. Effets indésirables**

BYETTA<sup>®</sup> ralentit la vidange gastrique ce qui peut induire des troubles digestifs. Les nausées, qui peuvent être fréquentes au début du traitement, sont généralement d'intensité légère à modérée. Il faut informer le patient qu'elles se dissipent généralement progressivement et lui conseiller de manger plus lentement en réduisant ses portions. En cas de troubles digestifs importants, demander au patient de prévenir son médecin.

Vomissements et diarrhées peuvent aussi apparaître. En cas de troubles persistants ou intenses, ou de douleur importante au niveau de l'estomac, demander au patient d'avertir son médecin afin de prévenir une hypoglycémie, une déshydratation et éventuellement une atteinte de la fonction rénale [72].

### **2.4.2. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

BYETTA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose, ainsi que chez les patients présentant un diabète de type 2 et nécessitant une insulinothérapie en raison du non fonctionnement des cellules  $\beta$ .

BYETTA<sup>®</sup> n'est pas recommandé :

- Chez les patients dialysés et/ou présentant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min). L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée est très limitée. Chez les patients dialysés présentant une insuffisance rénale terminale, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par une dose unique de BYETTA<sup>®</sup> 5  $\mu$ g.

Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont BYETTA<sup>®</sup>.

- Chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. L'exénatide n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la

gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements et de diarrhées.

- Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique. Si une pancréatite est suspectée, BYETTA<sup>®</sup> et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés.
- L'expérience est limitée chez les patients présentant un IMC inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup>.
- En association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine, les méglitinides, ou les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, l'utilisation de BYETTA<sup>®</sup> n'ayant pas été étudiée.
- En injection intraveineuse ou intramusculaire.
- L'expérience de l'association de BYETTA<sup>®</sup> avec une thiazolidinedione est limitée.

Ce médicament contient du métacrésol, et peut donc entraîner des réactions allergiques.

#### **2.4.3. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction**

En association avec un sulfamide, BYETTA<sup>®</sup> potentialise l'effet hypoglycémiant du sulfamide ce qui peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une diminution de la posologie du sulfamide doit être envisagée. Il peut également être nécessaire de renforcer l'auto surveillance glycémique.

BYETTA<sup>®</sup> ralentit la vidange gastrique. Par conséquent, BYETTA<sup>®</sup> pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale. Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou des médicaments nécessitant une surveillance clinique importante devront être étroitement suivis. Ces médicaments doivent être pris toujours de la même manière par rapport à l'injection de BYETTA<sup>®</sup>.

Si ces médicaments doivent être administrés avec de la nourriture, les patients doivent être informés qu'ils doivent, si possible, les prendre au cours d'un repas non précédé d'une injection de BYETTA<sup>®</sup>.

Des médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, tels que certains antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant l'injection de BYETTA<sup>®</sup>.

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine ou des sulfamides hypoglycémifiants n'est attendu avec BYETTA<sup>®</sup>. Par conséquent, aucun horaire particulier concernant la prise de ces médicaments par rapport à l'injection de BYETTA<sup>®</sup> n'est recommandé.

Les formules gastrorésistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, telles que les inhibiteurs des pompes à protons, doivent être prises au moins 1 heure avant l'injection de BYETTA<sup>®</sup>, ou plus de 4 heures après.

- Paracétamol

Le paracétamol a été utilisé comme modèle médicamenteux afin d'évaluer l'effet de BYETTA<sup>®</sup> sur la vidange gastrique.

Après administration de 1000 mg de paracétamol et de 10 µg d'exénatide, soit en même temps (0 h), soit 1 h, 2 h et 4 h après l'injection de BYETTA<sup>®</sup>, les ASC de paracétamol étaient diminuées respectivement de 21%, 23%, 24% et 14% ; la C<sub>max</sub> était également diminuée de 37%, 56%, 54% et 41% ; le t<sub>max</sub> de 0,6 h pendant la période de contrôle était allongé respectivement à 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h et 1,6 h.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement des doses de paracétamol n'est nécessaire [80].

- Inhibiteurs de la HMG CoA réductase

Quand BYETTA<sup>®</sup> (10 µg, 2 fois par jour) était associé à une dose unique de 40 mg de lovastatine, l'ASC et la C<sub>max</sub> de la lovastatine étaient respectivement diminuées d'environ 40% et 28% ; le t<sub>max</sub> étant allongé d'environ 4 heures par rapport à la lovastatine administrée seule.

Des études cliniques contrôlées *versus* placebo d'une durée de 30 semaines ont montré que l'utilisation concomitante de BYETTA<sup>®</sup> et des inhibiteurs de la HMG CoA réductase n'était pas associée à des modifications significatives des paramètres lipidiques.

Bien qu'aucune modification de posologie ne soit nécessaire, des variations des taux de LDL-Cholestérol ou de cholestérol total sont possibles. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés régulièrement.

- Digoxine, lisinopril et warfarine

Un allongement du t<sub>max</sub> d'environ 2 heures a été observé quand la digoxine, le lisinopril ou la warfarine étaient administrés 30 minutes après BYETTA<sup>®</sup>. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la C<sub>max</sub> ou l'ASC. Cependant, depuis la commercialisation, une augmentation de l'INR a été rapportée en cas d'association de la warfarine et de BYETTA<sup>®</sup>.

Chez les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, l'INR devra être étroitement surveillé lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par BYETTA<sup>®</sup>.

○ Ethinyl estradiol et levonorgestrel

L'administration d'une association de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyl estradiol et 150 µg de levonorgestrel) une heure avant BYETTA<sup>®</sup> (10 µg deux fois par jour) ne modifie pas l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> de l'éthinyl estradiol et du levonorgestrel.

L'administration du contraceptif oral 30 minutes après BYETTA<sup>®</sup> ne modifie pas l'ASC mais induit une diminution de la C<sub>max</sub> de l'éthinyl estradiol de 45% et de la C<sub>max</sub> du levonorgestrel de 27-41% ainsi qu'un retard de la t<sub>max</sub> de 2-4 heures du fait du ralentissement de la vidange gastrique. La significativité clinique de la diminution de la C<sub>max</sub> est limitée et aucun ajustement de dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire [71].

#### **2.4.4. Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de BYETTA<sup>®</sup> chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

BYETTA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'utilisation d'insuline est alors recommandée. En cas de désir ou de survenue d'une grossesse, le traitement par BYETTA<sup>®</sup> doit être arrêté [71].

Aucune donnée n'existe sur l'excrétion de BYETTA<sup>®</sup> dans le lait humain ; BYETTA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement [71].

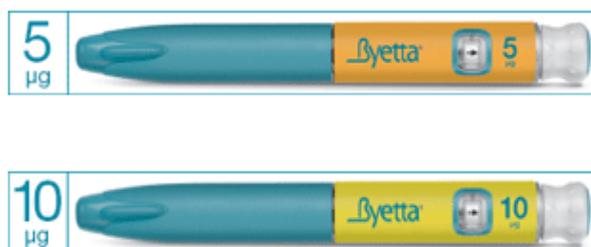
#### **2.4.5. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lorsque BYETTA<sup>®</sup> est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

## 2.5. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

BYETTA<sup>®</sup> se présente en stylo pré-rempli et est disponible en deux dosages : 5 µg ou 10 µg en injection sous-cutanée.

**Figure 30 : Stylos pré-remplis jetables pour 30 jours de traitement**



### 2.5.1. Posologie

Le dosage est fixe pour tous les patients. Contrairement à l'insuline, il n'y a pas d'adaptation des doses en fonction des repas, ni de l'activité physique ou des résultats des contrôles glycémiques.

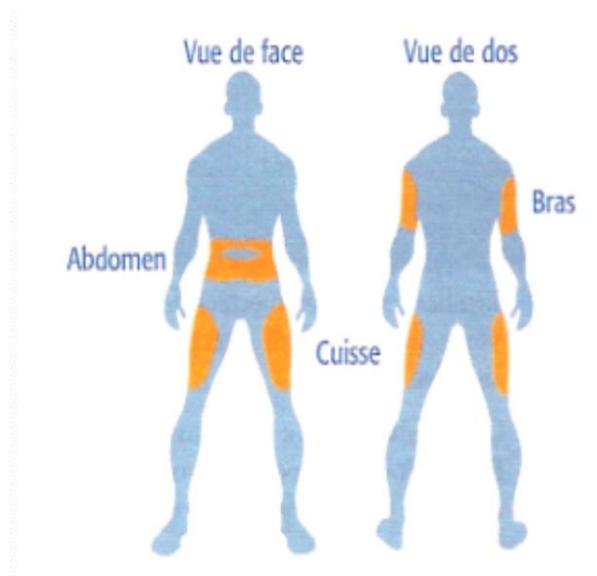
Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par BYETTA<sup>®</sup> doit être initié pendant au moins un mois à la dose de 5 µg, deux fois par jour. Puis, si nécessaire, après au moins un mois de traitement, on augmentera la posologie à 10 µg deux fois par jour (posologie maximale recommandée) afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. L'augmentation de dose devra être prudente chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), ainsi que chez les sujets de plus de 70 ans.

Afin d'améliorer les glycémies postprandiales, les deux injections sous-cutanées quotidiennes doivent être effectuées dans l'heure précédant les deux principaux repas de la journée (par exemple petit déjeuner et dîner) et doivent être espacées d'au moins 6 heures. BYETTA<sup>®</sup> ne doit pas être administré après un repas.

Avec BYETTA<sup>®</sup>, le patient continue à prendre ses antidiabétiques oraux (metformine et/ou sulfamide). Il n'y a pas de modification des horaires de prise des antidiabétiques oraux associés.

## 2.5.2. Administration

BYETTA<sup>®</sup> doit être injecté en sous-cutané dans l'abdomen et les cuisses, ou les parties externes des bras.



Une variation des points d'injection est conseillée : changer de zone à chaque injection, alterner les côtés droit et gauche, espacer les points d'injections au sein d'une même zone.

Le pli cutané est une précaution souvent utile pour éviter l'injection intramusculaire.

*Voir le manuel d'utilisation du stylo BYETTA<sup>®</sup> en annexe*

### 2.5.3. Conservation

Même si BYETTA<sup>®</sup> n'est pas de l'insuline, ses conditions de conservation sont similaires à celles de l'insuline. Avant la première utilisation, le stylo BYETTA<sup>®</sup> doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Pendant l'utilisation, le stylo BYETTA<sup>®</sup> doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Il ne faut jamais laisser le stylo exposé à des températures supérieures à 25°C. Le liquide contenu dans le stylo ne doit jamais être congelé ; si le liquide a été congelé, le stylo ne doit pas être utilisé [73].

Lorsque le patient est à l'extérieur ou qu'il voyage, le stylo doit être conservé au frais et protégé de la chaleur et de la lumière.

Le stylo BYETTA<sup>®</sup> doit être jeté après 30 jours d'utilisation ou si la date de péremption indiquée sur l'emballage est dépassée, même s'il reste du médicament dans le stylo.

L'exénatide est le premier médicament antidiabétique efficace de manière significative et durable sur le contrôle glycémique (baisse de 1 % de l'HbA<sub>1c</sub> *versus* placebo), associé à une perte de poids. Bien qu'il se présente sous forme injectable, les patients pourraient être moins réticents à l'utiliser car, contrairement à l'insuline, l'exénatide permet une perte de poids, ne nécessite aucune adaptation des doses basée sur l'auto surveillance glycémique (facilité du dosage fixe) et ne provoque pas d'hypoglycémie en raison de son mécanisme glucodépendant.

## 2.6. EFFET ET TOLERANCE A LONG TERME ?

Les incrétines font aujourd'hui partie à part entière de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Cependant quelques questions restent encore posées.

D'une part, la position de l'exénatide dans la stratégie thérapeutique pour les diabétiques de type 2 reste encore à définir. Quand utiliser BYETTA<sup>®</sup> dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 ? Le mode d'administration de l'exénatide le positionne loin dans l'escalade thérapeutique de prise en charge du diabétique de type 2, chez les patients en échec du traitement oral associant biguanides et sulfamides hypoglycémiantes à dose maximales, avant l'insulinothérapie. Cependant, compte tenu de ses effets bénéfiques sur la santé de l'îlot pancréatique (sécrétion de l'insuline, maintien voire augmentation de la masse cellulaire  $\beta$ , diminution de la sécrétion de glucagon) et sur le poids, son utilisation précoce dans la maladie semble logique.

Le diabète est une maladie évolutive caractérisée par une dégénérescence progressive des cellules pancréatiques  $\beta$ . Des études précliniques *in vitro* ont montré que l'exénatide réduit l'apoptose des cellules  $\beta$ . Si ces études étaient confirmées *in vivo*, cet effet cellulaire pourrait retarder le début du traitement par insuline.

D'autre part, la combinaison avec les glitazones semblait potentiellement intéressante [74], mais compte tenu du retrait de l'autorisation de mise sur le marché de cette famille thérapeutique, l'expérimentation n'a pas été poursuivie.

Dans le même thème des combinaisons thérapeutiques, il ne semble pas y avoir pour le moment de données scientifiques valables quant à une future association incrétino-mimétique avec un inhibiteur DPP4.

D'autres questions relatives à son efficacité au long cours restent posées. Quels sont les risques de l'immunogénicité de l'exénatide ? Aucune conséquence délétère des anticorps anti-exénatide n'a été décrite à ce jour concernant l'activité du produit à court terme, mais qu'en est-il à long terme ? Par ailleurs, l'exénatide revient, comme les autres analogues, à utiliser le GLP-1 à des doses pharmacologiques, et il est possible que la stimulation intense et prolongée des récepteurs du GLP-1 entraîne au long cours une diminution de l'expression desdits récepteurs (*down régulation*), avec comme conséquence une diminution des effets du médicament.

De même, les effets indésirables à long terme de l'exénatide sont encore méconnus. En 2007, l'agence américaine FDA (*Food and Drug Administration*) remet en question Byetta® dans différents articles de presse. En plus de la mise en garde de l'utilisation de l'exénatide chez les insuffisants rénaux, l'agence américaine annonce sur la base de données post-commercialisation un possible lien entre la prise de Byetta et l'apparition de pancréatites aiguës, y compris de pancréatites hémorragiques et nécrosantes. La FDA a examiné 30 rapports post-commercialisation de pancréatite aiguë chez des patients traités par Byetta®. Vingt-sept des 30 patients avaient au moins un autre facteur de risque de pancréatite aiguë, comme les calculs biliaires, une hypertriglycéridémie sévère, et la consommation d'alcool. Chez six patients, les symptômes de pancréatite ont commencé ou empiré rapidement dès lors que la prise de Byetta® a été augmentée de 5 µg deux fois par jour à 10 µg deux fois par jour. Vingt et un patients ont été hospitalisés. Cinq patients ont développé de graves complications comme la déshydratation et une insuffisance rénale. Vingt-deux des 30 rapports ont indiqué que l'état du patient s'est amélioré après l'arrêt de Byetta®. Trois rapports indiquent que les symptômes de pancréatite sont réapparus lorsque Byetta® a été redémarré [75].

La FDA a ainsi demandé en 2007 au fabricant de Byetta® d'inclure des informations sur la pancréatite aiguë dans la section Précautions d'emploi de l'étiquette du produit : « *Les prestataires de soins doivent être attentifs aux signes et aux symptômes de la pancréatite aiguë. Les symptômes comprennent des douleurs abdominales persistantes graves qui peuvent irradier dans le dos et peut être accompagné de nausées et de vomissements. La pancréatite aiguë est généralement confirmée par un taux élevé d'amylase sérique et/ou de la lipase et des résultats caractéristiques de l'imagerie radiologique. Cesser Byetta® si la pancréatite est suspectée. Si la pancréatite est confirmée, ne redémarrez pas Byetta®, sauf si une autre cause de la pancréatite est identifiée.* » [75]

En juin 2010, de nouvelles données d'utilisation à long terme de l'exénatide ont été présentées lors des 70<sup>èmes</sup> sessions scientifiques de l'*American Diabetes Association* (ADA). Les données finales d'une analyse rétrospective d'un organisme national de santé aux États-Unis, portant sur le risque de pancréatite aiguë chez 25 719 patients diabétiques de type 2 chez qui l'exénatide avait été initié depuis plus de 3 ans, par comparaison à 234 936 patients chez qui d'autres antidiabétiques avaient été initiés durant cette période, montrent l'absence de risque accru chez ceux traités par exénatide [76]. Les données ont été extraites de la base de dossiers médicaux de cet organisme, et les 652 cas déclarés comme « pancréatite aiguë » ont été revus par un comité de quatre gastroentérologues, non informés des traitements, utilisant un système

d'évaluation standardisé ; il en a résulté la confirmation de 40 cas parmi les patients ayant eu un traitement initié par exénatide et 254 cas parmi ceux ayant eu un autre antidiabétique initié.

Enfin le 18 février 2011, paraissait sur le site internet de la revue Gastroenterology une étude cas-témoin de Peter Butler. A partir de la base de données de pharmacovigilance de la FDA, les investigateurs de cette étude ont comparé les notifications d'effets indésirables concernant deux médicaments antidiabétiques de nouvelle génération utilisant la voie des incrétones, à savoir la sitagliptine et l'exénatide, entre 2004 et 2008 par rapport à celles concernant d'autres antidiabétiques. Dans cette analyse, le taux de notifications de pancréatites est apparu 11 fois plus élevé avec l'exénatide et 7 fois plus élevé avec la sitagliptine. Le taux de notifications de cancer du pancréas était environ 3 fois plus élevé avec chacun des deux médicaments, et le taux de notifications de cancer de la thyroïde était 5 fois plus élevé avec l'exénatide et 1,5 fois plus élevé avec la sitagliptine (Tableau 19) [77].

Tableau 19: Effets indésirables de l'exénatide et la sitagliptine *versus* autres antidiabétiques

[77]

<b>PANCREATITES</b>				
<b>Molécule</b>	<b>Pancréatites</b>	<b>Evénements indésirables</b>	<b>% Pancréatites/ Evts indésirables</b>	<b>Ratio Molécule/ Autres antidiabétiques</b>
Exénatide	971	1433	67,76 %	10,68
Sitagliptine	131	306	42,81 %	6,75
Autres antidiabétiques	43	678	6,34 %	—
<b>CANCER PANCREAS</b>				
<b>Molécule</b>	<b>Cancer pancréas</b>	<b>Evénements indésirables</b>	<b>% Cancer pancréas/ Evts indésirables</b>	<b>Ratio Molécule/ Autres antidiabétiques</b>
Exénatide	81	1433	5,65 %	2,94
Sitagliptine	16	306	5,23 %	2,72
Autres antidiabétiques	13	678	1,92 %	—
<b>CANCER THYROÏDE</b>				
<b>Molécule</b>	<b>Cancer thyroïde</b>	<b>Evénements indésirables</b>	<b>% Cancer thyroïde/ Evts indésirables</b>	<b>Ratio Molécule/ Autres antidiabétiques</b>
Exénatide	30	1433	2,09 %	4,75
Sitagliptine	2	306	0,65 %	1,48
Autres antidiabétiques	3	678	0,44 %	—

Les auteurs concluent que ces données convergent avec d'autres données, provenant entre autres d'études animales, indiquant un risque accru de pancréatite, et incitant à la prudence quant à la possibilité d'un risque accru de cancer à long terme. Cette étude a cependant fait l'objet d'un certain nombre de réactions, entre autres de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et du *Vlaamse Diabetes Vereniging* (VDV), mettant en exergue le fait que l'incidence d'effets indésirables ne peut pas être évaluée à partir d'une base de données de pharmacovigilance. Bien qu'un tel système de notifications spontanées soit très utile pour générer des signaux, ceux-ci doivent en effet être interprétés avec prudence et nécessitent d'être confrontés aux résultats d'études randomisées contrôlées et d'études de cohortes. En l'absence de telles études, on ne dispose actuellement d'aucune preuve permettant d'affirmer qu'il existe un lien causal entre l'utilisation d'un antidiabétique augmentant l'effet incrétine et un risque accru de cancer [78].

Toutefois cette étude ne fait que confirmer ce que l'on savait déjà à partir des données recueillies chez l'animal, et démontre la nécessité d'études complémentaires afin d'assurer l'innocuité de ces antidiabétiques.

# CONCLUSION

BYETTA<sup>®</sup> (Exénatide) est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique : les incréтино-mimétiques. Les incréтино-mimétiques sont une nouvelle classe médicamenteuse venant enrichir l'arsenal déjà à disposition pour traiter les diabétiques de type 2.

De par leur mécanisme d'action ces molécules sont particulièrement intéressantes compte tenu de leur effet strictement glucose-dépendant. L'exénatide augmente de façon gluco-dépendante la sécrétion d'insuline, permet la restauration du pic précoce d'insulino-sécrétion et la régulation de la sécrétion du glucagon connue comme anormalement élevée dans le diabète de type 2, ralentit la vidange gastrique diminuant ainsi le taux d'absorption intestinale de glucose, et permet une réduction de la prise alimentaire.

Ainsi, l'exénatide permet d'éviter de maintenir des glycémies trop élevées provoquant à long terme des complications, de limiter le risque des hypoglycémies tellement redoutées et d'offrir une perte de poids encourageante pour motiver le patient et l'impliquer dans son traitement.

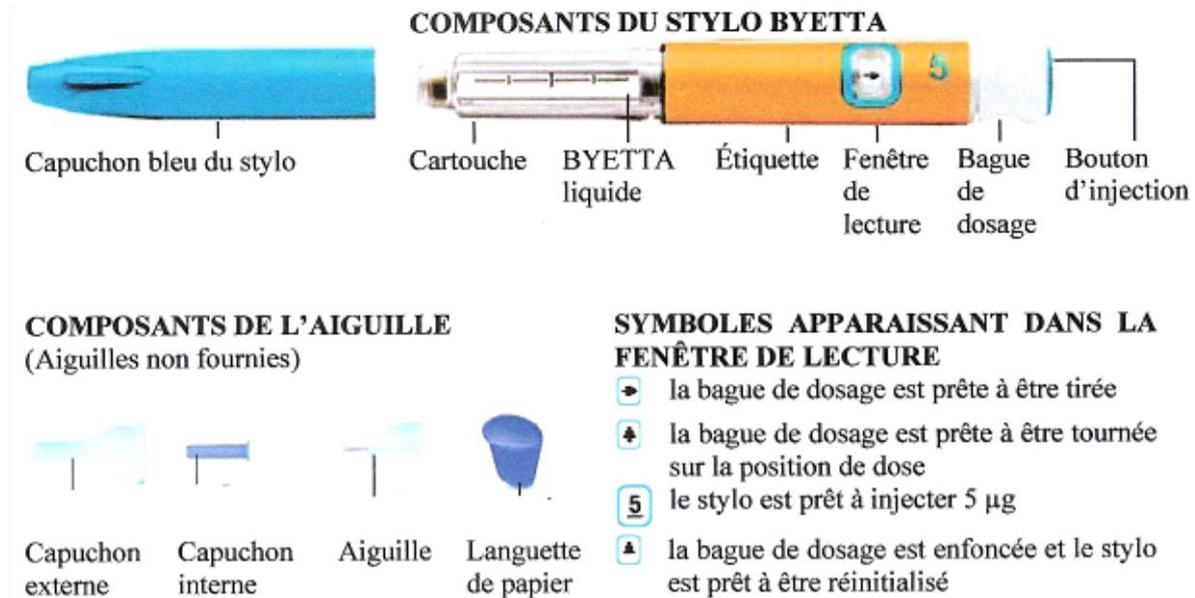
La perte de poids et la rareté des hypoglycémies constituent ses atouts cliniques majeurs en plus de son efficacité, alors que les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements) en constituent l'inconvénient principal, et limitent certainement l'observance thérapeutique en pratique quotidienne. Il est cependant important de noter que ces nausées diminuent avec le temps. Une autre limite consiste en la voie injectable (sous-cutanée) qui rend difficile son placement en première intention dans le schéma thérapeutique. Ceci est néanmoins contrebalancé par la fixité des doses et le moindre risque d'hypoglycémie qui rendent l'autosurveillance glycémique moins nécessaire que pour l'insuline. L'avènement des analogues de très longue durée d'action pouvant être administrés une fois par semaine, comme l'exénatide-LAR (BYDUREON<sup>®</sup>), pourrait constituer une solution à ce problème.

Il reste également à évaluer les effets indésirables à long terme de l'exénatide tel que son immunogénicité. Différentes études ont aussi souligné un possible lien entre la prise de Byetta<sup>®</sup> et l'apparition de pancréatites et de cancer de la thyroïde ce qui lui a valu d'être placé sous suivi renforcé par l'AFSSAPS (médicament soumis à un plan de gestion des risques). Même si aucune étude n'a permis d'affirmer avec certitude un lien causal entre l'utilisation des incrétones et l'apparition de cancers, ces observations démontrent la nécessité d'études complémentaires afin d'assurer l'innocuité de ces antidiabétiques.

Grâce à cette nouvelle classe thérapeutique, les médecins généralistes et diabétologues disposent d'une nouvelle étape dans la prise en charge du diabète et peuvent retarder le passage à l'insuline chez les patients en échec de traitements oraux. De plus, l'effet protecteur sur les cellules  $\beta$  de l'exénatide observé chez l'animal semble prometteur. Cette caractéristique, qualifiée d'effet anti-apoptotique, fait de plus en plus l'objet d'études visant à préciser la nature de leurs mécanismes chez l'homme, mais aussi, et c'est bien là l'enjeu final, à évaluer leur mise en pratique à des fins thérapeutiques. Ainsi, une étude américaine a récemment découvert que l'exénatide pourrait améliorer les résultats chez les patients diabétiques de type 1 ayant eu une greffe d'îlots pancréatiques mais qui devient moins fonctionnelle. Reste à savoir si la classe des incrétines peut être, à l'avenir, indiquée chez l'homme pour son effet anti-apoptose et néogénèse des cellules  $\beta$ . Cela ouvre des perspectives particulièrement intéressantes pour l'avenir des diabétiques de type 2.

# ANNEXE

## Manuel d'utilisation du stylo BYETTA® [73]



### ETAPE 1 Vérifiez le Stylo



- Lavez-vous les mains avant d'utiliser le stylo.
- Vérifiez l'étiquette de votre stylo afin de vous assurer que vous utilisez bien le stylo BYETTA 5 µg.
- Retirez le capuchon bleu du stylo.



- Vérifiez l'aspect de BYETTA dans la cartouche.
- Le liquide doit être limpide, incolore et sans particule. N'utilisez pas votre stylo si ce n'est pas le cas.

**Remarque:** La présence d'une petite bulle d'air ne vous nuira pas et n'affectera pas votre dose.

## ETAPE 2 Fixez l'Aiguille



- Retirez la languette de papier du capuchon externe de l'aiguille.
- **Fixez** le capuchon externe de l'aiguille **de façon bien droite** sur le stylo, puis **vissez** l'aiguille jusqu'à la butée.



- Retirez le capuchon externe de l'aiguille. **Ne le jetez pas.**



- Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le. Une petite goutte de liquide peut apparaître. Ceci est normal.

## ETAPE 3 Sélectionnez la Dose



- Vérifiez que la flèche  apparaît dans la fenêtre de lecture. Si ce n'est pas le cas, tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre **jusqu'à la butée** et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse dans la fenêtre de lecture.



- Tirez la bague de dosage jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse dans la fenêtre de lecture.



- Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle s'arrête au chiffre . Assurez-vous que le chiffre 5 avec la ligne en-dessous soit situé au centre de la fenêtre de lecture.

**Remarque:** Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre , consultez la question 8 de la Rubrique 4 « Questions Fréquemment Posées » de ce manuel d'utilisation.

#### ETAPE 4 Injetez la Dose



- Tenez le stylo fermement.
- Enfoncez l'aiguille dans la peau en suivant la technique d'injection **hygiénique** recommandée par votre médecin, votre pharmacien ou par votre infirmier.



#### APPUYEZ ET MAINTENEZ

- Placez votre pouce sur le bouton d'injection et appuyez fermement sur le bouton jusqu'à la butée, puis maintenez le bouton d'injection enfoncé en comptant lentement jusqu'à 5 pour que votre dose complète soit administrée.
- Retirez l'aiguille de votre peau.



- L'injection est terminée lorsqu'un triangle  apparaît au centre de la fenêtre de lecture.
- Le stylo est maintenant prêt à être réinitialisé.

**Remarque:** Si vous observez plusieurs gouttes de BYETTA sortir de l'aiguille après l'injection, c'est que le bouton d'injection n'a pas été poussé jusqu'à la butée. Consultez la question 4 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.

#### ETAPE 5 Réinitialisez le Stylo



- **Tournez la bague de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la butée et jusqu'à ce que la flèche  apparaisse dans la fenêtre de lecture.**

**Remarque:** Si vous ne pouvez pas tourner la bague de dosage ou si votre stylo fuit, votre dose complète n'a pas été administrée. Consultez les questions 4 et 8 de la Rubrique 4 « **Questions Fréquemment Posées** » de ce manuel d'utilisation.



- **Retirez l'aiguille après chaque injection.**
- Remettez soigneusement le capuchon externe sur l'aiguille.



- Dévissez l'aiguille.
- Replacez le capuchon bleu sur le stylo avant de le ranger.



- Jetez les aiguilles dans un récipient résistant à la perforation ou selon les recommandations de votre médecin, votre pharmacien ou de votre infirmier.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Martin Buysschaert. Diabétologie clinique. Editions De Boeck & Larcier s.a, 2006.
2. Tableau « Définition du diabète ». American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2006. *Diabetes Care* (2006)
3. AFSSAPS – HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2, Recommandations de bonne pratique. Novembre 2006.
4. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) n°43. 12 novembre 2008.
5. Atlas Mondial du diabète. Seconde édition 2003. Publié par la Fédération Internationale du Diabète
6. André Grimaldi. Diabète de type 2, EMC référence. Editions Elsevier-Masson. Août 2004
7. Référence électronique : <http://lcm.hebergratuit.com/assodim/prevenir-le-diabete/grossesse.html>; Date de consultation : 22 Avril 2009
8. Définition du syndrome métabolique. Référence électronique : <http://www.theheart.org/fr/article/1017913.do>; Date de consultation : 22 Avril 2009
9. Doelle, Gregory C. The clinical picture of metabolic syndrom. *Postgraduate Medicine* (2004) 116: 302- 358.
10. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* (2001) 414: 799-806.
11. Krook A and O’Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* (1996) 10: 97-122.
12. Virkamaki A, Ueki K and Kahn C R. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* (1999) 103: 931-943.
13. Pessin J E and Saltiel A R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* (2000) 106: 165-169.
14. Kruszynska Y T and Olefsky J M. Cellular and molecular mechanisms of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Investig Med* (1996) 44: 413-428.
15. Insulino-résistance. Référence électronique: <http://www.exobiologie.info/diabete/11insulinoresist.pdf>; Date de consultation : 5 Avril 2012
16. Kruszynska Y T, Mulford M I, Baloga J, Yu J G and Olefsky J M. Regulation of skeletal muscle hexokinase II by insulin in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes* (1998) 47: 1107-1113.
17. Guillausseau P J and Lubetzki J. Physiopathology of non-insulin-dependent diabetes. *Ann Med Interne* (1996) 147 : 87-92.
18. Diabète de type 2. Référence électronique : [http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04\\_DIABETE\\_TYPE2.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap04_DIABETE_TYPE2.pdf); Date de consultation : 3 Août 2009
19. Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile release. *Diabetes Metab Res Rev* (2000) 16: 179-191
20. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* (1995) 44: 1249-1258
21. Leahy J L. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* (1990) 13: 992-1010.

22. Eizirik D L, Korbitt G S and Hellerstrom C. Prolonged exposure of human pancreatic islets to high glucose concentrations in vitro impairs the beta-cell function. *J Clin Invest* (1992) 90: 1263-1268.
23. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* (1995) 44: 863-870.
24. Tableau "Diabetes control and complications trial", adapté de *N Engl J Med* (1993)
25. Massin P. Nouveautés sur la rétinopathie diabétique. Médecine clinique endocrinologie & diabète. *Confrontations Endocrinologie – Diabétologie Sud-Franciliennes*. Hors-série Mars/Avril 2006, p. 32-39.
26. Bloomgarden ZT. Screening for and managing diabetic retinopathy: Current approaches. *American Journal of health-system pharmacy* (2007) 64: 8-14.
27. Beers MH. Pathologies de la rétine. Le manuel Merck – Quatrième édition. *Merck Research Laboratories* (2006) p. 918-919.
28. Image « Vision d'une personne atteinte de rétinopathie diabétique ». Référence électronique : <http://ophta-2a.fr/images/visiondiabete>; Date de consultation : 7 Janvier 2012
29. Photos Professeur André Mathis Hôpital de Toulouse-Rangueil France. Référence électronique : <http://www.snof.org/maladies:diabete.html>; Date de consultation : 7 janvier 2012
30. Massin P. Pâques M, Gaudric A. Rétinopathie diabétique. *EMC référence – Diabète de type 2*. Elsevier 2004, p. 308-337.
31. Néphropathie diabétique, microalbuminurie. Référence électronique : [www.probioqual.com/Syntheses/nephro.pdf](http://www.probioqual.com/Syntheses/nephro.pdf); Date de consultation : 15 Octobre 2009
32. Neuropathie diabétique. Référence électronique : [http://www.medecine.ups.tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap13 NEURO\\_P DIABETI QUE.pdf](http://www.medecine.ups.tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap13_NEURO_P DIABETI QUE.pdf); Date de consultation : 15 octobre 2009
33. Image « Mal perforant plantaire ». Référence électronique : <http://www.podo-orthese.com/pied-diabetique-3.htm>; Date de consultation : 7 janvier 2012
34. Image « Gangrène chez un diabétique ». Référence électronique : [http://www.aywaille1.be/DIABETE/pied\\_diabetique.htm](http://www.aywaille1.be/DIABETE/pied_diabetique.htm); Date de consultation : 7 janvier 2012
35. Image « Amputation chez un diabétique ». Référence électronique : <http://www.podo-orthese.com/pied-diabetique-1.htm>; Date de consultation : 7 janvier 2012
36. Objectifs idéaux du traitement du diabète de type 2. Référence électronique : [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos\\_diabete-2006.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_diabete-2006.pdf); Date de consultation : 3 février 2010
37. Bressler R and Johnson D G. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intem Med* (1997) 157: 836-848.
38. Dunn C, Peters D. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* (1995) 49: 721-749.
39. Marc Foretz, Sophie Hébrard, Jocelyne Leclerc, Elham Zarrinpashneh, Maud Soty, Gilles Mithieux, Kei Sakamoto, Fabrizio Andreelli & Benoit Viollet. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J Clin Invest* (2010) 120(7): 2355-2369.
40. Image « Mécanisme d'action de la metformine ». <http://vulgariz.com/medecine-sante/diabete/le-mecanisme-daction-de-la-metformine-un-traitement-du-diabete-de-type-2-elucide/>; Date de consultation : 8 janvier 2012
41. Ilarde A, Tuck M. Treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus and its complications A state of the art review. *Drugs and Aging* (1994) 4: 470-491.

42. Source Entred. Référence électronique : [www.invs.sante.fr/entred](http://www.invs.sante.fr/entred); Date de consultation : 12 février 2010
43. Reuser A, Wisselaar H. An evaluation of the potential side-effects of alphasglucosidase inhibitors used for the management of diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* (1994) 24(suppl 3): 19-24.
44. Colucciello M. Vision loss due to macular oedema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch ophtalmol* (2005) 123: 1273-1275.
45. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* (1986) 63: 492-498.
46. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic humans. *J Clin Invest* (1967) 46: 1954-1962.
47. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* (1964) 2: 20-21.
48. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, and al Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* (2001) 86: 3717-3723.
49. Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, Lyssenko V, et al. The T allele of rs7903146 *TCF7L2* is associated with impaired insulinotropic action of and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia* (2009) 52: 1298-1307.
50. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt M. Reduced incretin effect in type 2 diabetes. *Diabetologia* (1986) 29: 46-52.
51. Preumont V. Les incrétines [analogues de la GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4] dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* (2009) 128: 37-45.
52. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* (1995) 136: 3585-3596.
53. Structure chimique de l'exénatide. Référence électronique : <http://www.lookchem.com/UserFilesUpload/141732-76-5.gif>; Date de consultation : 22 avril 2010
54. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem.* (1992) 267: 7402-7405.
55. Image « gilamonster ». Référence électronique : <http://www.continents.com/gilamonster.jpg>; Date de consultation : 23 avril 2010
56. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* (2004) 117: 77-88.
57. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr EM, Wintle M, Fineman M. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide. *Clin Ther* (2005) 27: 210-215.
58. EPAR Byetta® (European Public Assessment Report). Référence électronique: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta/htm>; Date de consultation: 8 mai 2010
59. Parkes D, Jodka C, Smith P, Nayak S, Rinehart L, Gingerich R, Chen K, Young A. Pharmacokinetic Actions of Exendin-4 in the Rat: Comparison with Glucagon-Like Peptide-1. *Drug Development Research* (2001) 53: 260-267.

60. Actions physiologiques de l'exénatide. Référence: <http://www.lediabete.net/nouveau - traitement-du-diabete-type-2/>; Date de consultation: 8 mai 2010
61. Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2004) 287: E371-E385.
62. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90: 5991-5997.
63. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2005) 28: 1092-1100.
64. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2004) 27: 2628-2635.
65. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 mellitus treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* (2005) 28: 1083-1091.
66. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, Taylor KL, Trautmann ME, Kim DD, Kendall DM. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* (2006) 8(4): 436-447.
67. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* (2005) 143: 559-569.
68. Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* (2007) 50: 259-267.
69. Un nouvel incréтино-mimétique : le liraglutide. Référence électronique : <http://www.concensus-online.fr/Un-nouvel-incréтино-mimétique-le-liraglutide/>; Date de consultation : 5 février 2012
70. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallele-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009 374(9683):39-47.
71. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Byetta®.
72. BYETTA® Guide Pratique, Laboratoire Lilly. Guide réalisé en collaboration avec Danielle Durain et son équipe d'infirmières d'éducation, CHU de Nancy, service de diabétologie du Pr Ziegler.
73. Manuel d'utilisation du stylo. Référence électronique : [http://www.lilly.fr/products/download\\_file.cfm?objId=1](http://www.lilly.fr/products/download_file.cfm?objId=1) ; Date de consultation : 11 Décembre 2010.
74. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, Milton Dr, Giaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* (2007) 146: 477-485.
75. Référence électronique : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>. Date de consultation : 13 Août 2011.
76. Exénatide (Byetta®) : nouvelles données d'utilisation à long terme. *Médecine des maladies métaboliques*. Vol 4, n°4. (Sept 2010)

77. Michael Elashoff, Aleksey V. Matveyenko, Belinda Gier, Robert Elashoff, and Peter C. Butler. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like-peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* (2011) 41:150-166.
78. "Exenatide et Sitagliptine: un signal, mais pas de preuve d'un risque accru de pancréatite et de cancer ». *Folia Pharmacotherapeutica* (janvier 2012)



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...*DECORTE Emeric*.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 

04	06	2012
jour	mois	année

 à *17* h. *30* Amphithéâtre ou salle : ...*Pauling*.....

Avis du conseiller de thèse:

Nom : .....*G. GRESSIER*.....

Prénom : .....*Bernard*.....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : *20/04/2012*

Signature: *B. Gressier*

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Avis du Président de Jury

Nom : .....

Prénom : .....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date :

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen

*L. DUBREUIL*

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom** : DECORTE  
**Prénom** : Eymeric

**Titre de la thèse** : NOUVELLE THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU  
DIABETE DE TYPE 2 : L'EXENATIDE PARMIS LES INCRETINO-MIMETIQUES

**Mots-clés** : exénatide, incrétine, incréto-mimétiques, diabète de type 2, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hyperglycémie, insulino-résistance, insulino-déficience

---

**Résumé** :

Le diabète de type 2 est une pathologie métabolique complexe résultant de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, en particulier le surpoids, la sédentarité, plus accessoirement l'alimentation hypercalorique et hyperlipidique. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont intriqués : l'insulino-résistance, le déficit de l'insulinosécrétion, et le déficit de la voie des incrétoines participant à la diminution de l'insulinosécrétion et à l'augmentation de la sécrétion de glucagon.

Le choix thérapeutique pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 s'est enrichi récemment d'une nouvelle classe particulièrement innovante, les incréto-mimétiques dont le premier représentant commercialisé en France est l'exénatide. Les incréto-mimétiques potentialisent la sécrétion d'insuline au cours du repas de manière gluco-dépendante et diminuent aussi la sécrétion de glucagon. Par ailleurs, ils ralentissent la vidange gastrique et entraînent une perte de poids significative.

L'exénatide a montré son efficacité sur l'équilibre glycémique et a permis de retarder la mise sous insuline ; toutefois quelques questions demeurent quant à sa bonne tolérance à long terme et à la possible survenue de pancréatites et de cancers de la thyroïde, ce qui lui a valu d'être placé sous suivi renforcé par l'AFSSAPS.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de pharmacie clinique, Praticien Hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

**Assesseur** : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de pharmacologie, Praticien Hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur** : Monsieur Frédéric JANSOONE, Pharmacien à Hondschoote